

A b s t r a c t

GÖLDEL, NIKOLAUS:

Funktion, Geometrie und myokardiale Kontraktilität des linken Ventrikels der spontan hypertonen Ratten (SHR) und der normotonen Wistar-Kyoto Ratten (WKY) in verschiedenen Altersstufen

Um den Einfluß chronischer, arterieller Druckbelastung auf die linksventrikuläre (LV) Funktion und Geometrie vom Einfluß des Alterns zu differenzieren, untersuchte ich 21 spontan hypertone Ratten (SHR) und 27 Wistar-Kyoto Ratten (WKY) im Alter von 20, 60 und 100 Wochen. Für die Messung der LV Drucke wurde in Äthernarkose und nach Thorakotomie der linke Ventrikel direkt punktiert. Der Aortenfluß wurde mit einem elektromagnetischen Flußmesser erfaßt. Nach Kardioplegie mit Adenosin wurde für die Bestimmung enddiastolischer LV Volumina eine passive Druck-Volumenbeziehung erstellt.

Anhand des Herzzeitvolumens (HZV) ist erst nach maximaler Volumenbelastung (HZV_{max}) eine Quantifizierung der LV Funktion möglich. Auswurf fraktion (AF) und die auf die Auswurfzeit bezogene AF (MNSER) in Ruhe korrelieren eng mit HZV_{max} . Trotz der arteriellen Druckbelastung bleibt die LV Funktion der SHR kompensiert, solange die systolische Wandspannung ($T_{\text{syst.}}$) aufgrund der Myokardhypertrophie nicht ansteigt. Erst mit Dilatation des linken Ventrikels steigt $T_{\text{syst.}}$ an und die LV Funktion nimmt progressiv ab. $T_{\text{syst.}}$ erweist sich als wesentliche Determinante der LV Funktion. In geringerem Ausmaß als bei den SHR werden LV Dilatation und Funktionsabnahme auch bei alternenden WKY beobachtet. Der Einfluß des Alters muß also bei der Beurteilung der Auswirkungen eines arteriellen Hypertonus auf die LV Funktion berücksichtigt werden. Eine verminderte myokardiale Kontraktilität konnte, auch bei stark eingeschränkter LV Funktion, weder bei SHR noch bei WKY nachgewiesen werden. Die maximale systolische Wandspannung unter Aortenokklusion (T_{max}) erweist sich als wichtiger Funktionsparameter. Die Wandspannungsreserve $T_{\text{max}}/T_{\text{syst.}}$ korreliert eng mit der Funktionsreserve $\text{HZV}_{\text{max}}/\text{HZV}$ und beschreibt den LV Funktionszustand genauer als $T_{\text{syst.}}$. Noradrenalin (NA) steigert bei SHR erst in vierfach höherer Dosis $T_{\text{syst.}}$, HZV und Herzfrequenz um denselben prozentualen Betrag wie bei WKY. Die Wirkung von NA nimmt bei WKY, anders als bei SHR, mit dem Alter ab. Die LV Compliance der SHR nimmt im Altersverlauf ab, während sie bei den WKY unverändert bleibt. Bei der Abnahme der LV Compliance handelt es sich möglicherweise um einen hypertonie-spezifischen Effekt, da bei den WKY auch die LV Dilatation keinen Einfluß auf die LV Compliance zu haben scheint.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555210_0031

Meinen lieben Eltern

Gliederung

	Seite
1. Einleitung und Fragestellung	3
2. Methodik	6
2.1. Versuchstiere	6
2.2. Präparation	6
2.3. Registrierung	8
2.4. Hämodynamische Untersuchungen	8
2.5. Passive Druck-Volumenbeziehung	10
2.6. Linksventrikuläre Dehnbarkeit	11
2.7. Gewichte des linken u. rechten Ventrikels	11
2.8. Abgeleitete Daten	11
2.9. Statistik	13
3. Besprechung der Methodik	14
3.1. Versuchstiere	14
3.2. Narkose	14
3.3. Volumenbelastung	14
3.4. Passive Druck-Volumenbeziehung	15
3.5. Wandspannungsberechnung	17
3.6. Linksventrikuläre Dehnbarkeit	18
3.7. Myokardiale Kontraktilitätsparameter	20
3.8. Aortenflußmessung	22
4. Ergebnisse	23
4.1. Körpergewicht, Gewichte des linken und rechten Ventrikels	23
4.2. Linksventrikuläre Hämodynamik ohne Belastung	23
4.3. Aortenokklusion	30
4.4. Noradrenalininfusion	32
4.5. Noradrenalininfusion und Aortenokklusion	37
4.6. Dextraninfusion	41
4.7. Linksventrikuläre Dehnbarkeit	45

	Seite
5. Besprechung der Ergebnisse	48
5.1. Linksventrikuläre Funktion, Geometrie und myokardiale Kontraktilität der SHR im Altersverlauf	48
5.2. Linksventrikuläre Funktion, Geometrie und myokardiale Kontraktilität der WKY im Altersverlauf	64
5.3. Differenzierung von altersbedingten und druckinduzierten Veränderungen der linksventrikulären Funktion, Geometrie und myokardialen Kontraktilität der SHR	66
5.4. Vergleich der experimentellen Ergebnisse mit bekannten klinischen Daten	85
6. Abkürzungen	90
7. Zusammenfassung	92
8. Literaturangaben	95
9. Schriftenverzeichnis	111
10. Lebenslauf	113

1. Einleitung und Fragestellung

Die essentielle Hypertonie ist die häufigste Ursache einer linksventrikulären Druckbelastung (93). Epidemiologische Studien in den USA lassen vermuten, daß ca. 20% der erwachsenen Bevölkerung an essentieller Hypertonie leiden (87). In Deutschland beläuft sich die Zahl der Hypertoniker auf ca. 6-9 Millionen (93). Große prospektive Studien, wie die Framingham Studie zeigen, daß die Mortalitätsrate mit steigendem Bluthochdruck zunimmt (44). Die Gesamtmortalität durch den Bluthochdruck liegt bei etwa 25%. Diese hohe Mortalitätsrate beruht hauptsächlich auf einer erhöhten Inzidenz an apoplektischen Insulten, Niereninsuffizienz, arterieller Verschußkrankheit, koronarer Herzerkrankung (KHK) und dilatativem Herzversagen (44, 105). Die Inzidenzraten dieser hochdruckbedingten Komplikationen korrelieren dabei eng mit der Höhe des Blutdrucks. Sie können durch medikamentöse Kontrolle der arteriellen Hypertonie gesenkt werden.

Eine frühe kardiale Manifestation der linksventrikulären Druckbelastung ist die Entwicklung der Myokardhypertrophie. Strauer (96) und Grossman (34) konnten zeigen, daß selbst bei schwerer Linksherzhypertrophie die Ventrikelfunktion in Ruhe und unter körperlicher Belastung solange normal bleiben kann, wie regionale Wandkontraktionsstörungen fehlen und das enddiastolische Volumen nicht ansteigt. Dekompensierte, hypertone linke Ventrikel waren durch ein überproportional zum Hypertrophiegrad gesteigertes linksventrikuläres Volumen mit Abnahme der Masse-Volumen Relation und einem Anstieg der systolischen Wandspannung gekennzeichnet. Die Beziehung von Auswurffraktion und systolischer Wandspannung ergibt dabei eine typische Kennlinie, die eine Beurteilung der linksventrikulären Funktion bei Hypertonikern erlaubt.

Neben dem myokardialen Faktor der linksventrikulären Hypertrophie ist möglicherweise auch ein vaskulärer Faktor an der Pathogenese der hypertonieinduzierten Linksherzinsuffizienz beteiligt. Nicht nur das Risiko arteriosklerotischer

Veränderungen an den großen Koronararterien ist durch die arterielle Hypertonie erhöht, auch an den kleinen intramuralen Arteriolen können bereits frühzeitig sklerotische Veränderungen nachgewiesen werden (41a). In seiner systematischen Herzkatheterstudie konnte Strauer zeigen, daß auch die linken Ventrikel von kompensierten, essentiellen Hypertonikern mit unauffälligem Koronarangiogramm bereits eine Einschränkung der Koronarreserve aufweisen (93). Neben Veränderungen an kleinen, intramuralen Arteriolen könnten als Erklärung hierfür ein Mißverhältnis von hypertrophierter Myokardmasse und versorgendem Koronarsystem, sowie ein abnormer intramuraler Druck mit konsekutiver Erhöhung des Koronarwiderstandes in Frage kommen. Bei Patienten mit dekompensierter, essentieller Hypertonie ist der linke Ventrikel in der Regel dilatiert und der myokardiale Sauerstoffverbrauch erhöht. Bei gleichzeitig erniedrigter Koronarreserve resultiert daraus eine erhöhte Ischämiegefährdung und eine verschlechterte myokardiale Energiebilanz des hypertrophierten Ventrikels. Patienten mit verminderter Koronarreserve wiesen in der Regel eine herabgesetzte Pumpfunktion auf.

Invasiv gewonnene, klinische Daten über Veränderungen der Hämodynamik und der myokardialen Kontraktilität des linken Ventrikels im Verlauf der essentiellen Hypertonie sind wegen der langen Dauer der Erkrankung und den zahlreichen, individuellen Einflüssen nur schwer faßbar und liegen bisher kaum vor (4, 78, 93). In Tierversuchen mit experimenteller Druckbelastung des linken Ventrikels (1, 3, 37, 42) wird bereits früh nach dem Auftreten der Druckbelastung eine Myokardinsuffizienz manifest. Der genetisch determinierte Hochdruck der Ratte (spontaneously hypertensive rat, SHR) entwickelt sich nur langsam und scheint, ähnlich wie bei der essentiellen Hypertonie des Menschen, erst nach einer Phase der hämodynamischen Kompensation zu einer Abnahme der myokardialen Kontraktilität und zur Dilatation des linken Ventrikels zu führen.

Es erscheint somit möglich, daß mit hämodynamischen Untersuchungen an der SHR hypertensive Mechanismen dargestellt werden können, die auch für die essentielle Hypertonie des Menschen von Relevanz sind.

Da eine Verschlechterung der linksventrikulären Funktion bei den SHR erst im Alter von etwa 60 Wochen allmählich manifest zu werden beginnt, d.h. also nach der Hälfte der Lebenserwartung der Ratte, sollte bei einer Beurteilung der Auswirkungen eines langdauernden, arteriellen Hochdrucks auf die linksventrikuläre Funktion der Einfluß des Alterns berücksichtigt werden. Im Alter nimmt nämlich die Funktion des linken Herzens unter Belastung deutlich ab (107). Invasive klinische Daten über die Hämodynamik alternder gesunder Menschen sind jedoch sehr spärlich (32), was auf der fehlenden Indikation zu eingreifenden, diagnostischen Maßnahmen beruht. Befunde über den Einfluß des Alters auf die Funktion des Herzens sind deshalb vorwiegend auf experimentelle Untersuchungen beschränkt. Dabei konnten bislang als typische, degenerative, kardiovaskuläre Veränderungen eine Erhöhung der linksventrikulären Steifigkeit, eine gesteigerte aortale Impedanz, eine verminderte myokardiale Ansprechbarkeit auf rezeptorgebundene, adrenerge Stimulation und eine verlängerte myokardiale Kontraktions- und Relaxationsdauer wahrscheinlich gemacht werden (108). Zu Veränderungen der linksventrikulären Geometrie kommt es möglicherweise durch die Entwicklung einer Myokardhypertrophie im hohen Alter (30). Eine altersbedingte Dilatation des linken Ventrikels wurde bisher nur an der Ratte nachgewiesen (48, 85).

Es war das Ziel dieser Experimente, 1) den Einfluß einer langdauernden, arteriellen Hypertonie auf Funktion, Geometrie und myokardiale Kontraktilität des linken Ventrikels zu untersuchen und 2) einen möglichen Einfluß des Lebensalters vom Einfluß der arteriellen Druckbelastung zu differenzieren. Wir untersuchten daher neben SHR auch normotone Wistar-Kyoto Ratten (WKY) im Alter von 20, 60 und 100 Wochen.

2. Methodik

2.1. Versuchstiere

Die Untersuchungen wurden an 22 SHR und 27 WKY durchgeführt. Die Tiere wurden von der Madörin Kleintierfarm AG (Füllingsdorf, Schweiz) im Alter von 15 Wochen bezogen und im Alter von 20, 60 und 100 Wochen untersucht. Die SHR stammten aus der 34. und die WKY aus der 32. Generation des ursprünglich von Okamoto und Aoki gezüchteten und beschriebenen Rattenstammes. Die Versuchstiere wurden in dem zentralen Tierstall des Klinikums Großhadern untergebracht und waren einem geregelten Tag-Nacht Rhythmus ausgesetzt. Sie wurden mit Altromin Standardfutter ernährt und erhielten Wasser ad libitum.

2.2. Präparation (Abb. 1)

Die Versuchstiere wurden mit Äther betäubt. Nach Präparation und Kanülierung der Trachea mit einem Hartplastiktubus wurden die Tiere mit einem volumengesteuerten Kleintierrespirator (Fa. Sembach, Düsseldorf) beatmet. Die Beatmungsfrequenz betrug konstant 80/min und das Atemzugvolumen 12-16 ml/kg Körpergewicht. Arterielle Blutgase und Blut-pH wurden nach Thorakotomie mit der Mikrokapillarmethode kontrolliert. Der Inspirationsluft wurde über einen Verdampfer (Fa. Dräger, München) konstant Äther beigemischt. Nach Präparation von A. und V. femoralis links wurden über diese Gefäße für die arterielle Blutdruckmessung ein Teflonkatheter (Vygon, Durchmesser 0,6, bzw. 1 mm) in die Aorta descendens und für die Infusion von Noradrenalin, bzw. Dextran ein weiterer in die Vena cava inferior eingeführt. Nach einem Hautschnitt wurden von kranial die ersten 7 Rippen links parasternal mit einem Thermokauter durchtrennt, die Pleura beidseits eröffnet und das Perikard entfernt. Der Thorax wurde mit einer Klemme offengehalten. Die Aorta ascendens wurde frei präpariert und mit einem Catgutfaden (Vygon 3-0) angeschlungen. Dann wurde auf die Aorta ascendens ein

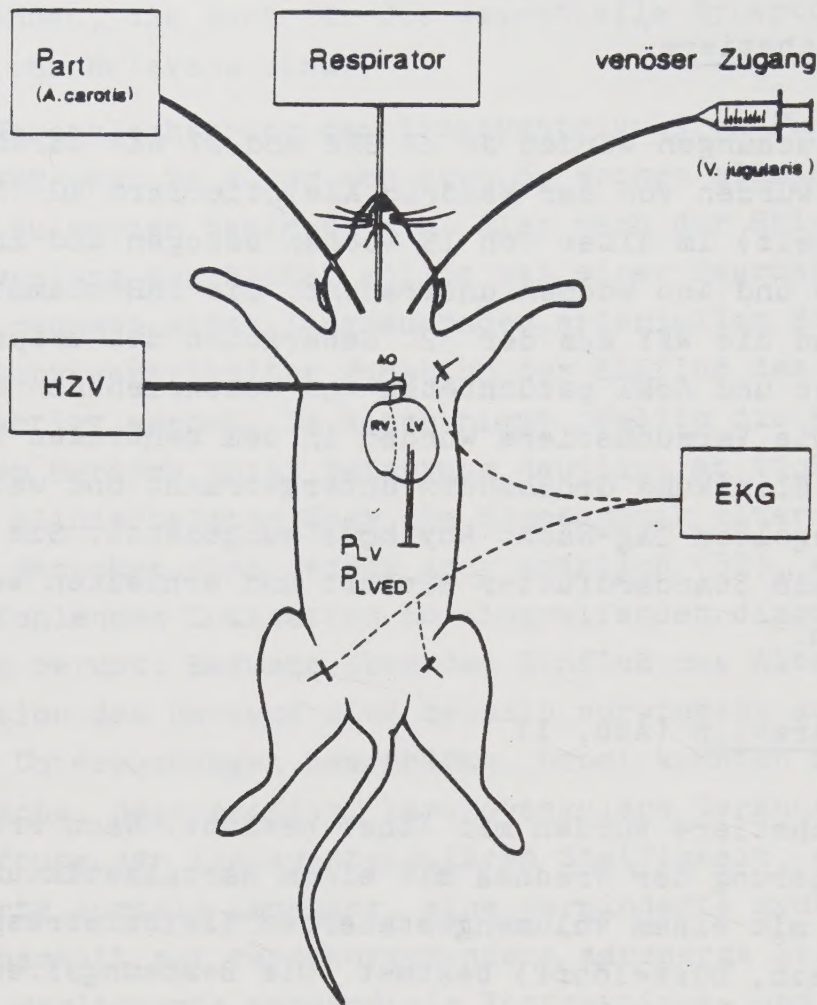


Abb. 1 Präparation:

Ao = Aorta; RV = rechter Ventrikel; LV = linker Ventrikel; P_{LV} und P_{LVED} = Messung des linksventrikulären Druckes nach direkter Punktion; P_{art} = Messung des arteriellen Drucks; HZV = Messung des Aortenflusses mit einem elektromagnetischen Flußmesser; Respirator = Beatmung nach Luftröhrenschnitt

elektromagnetischer Flußmesser (Recomed RM 302, Fa. Hellige, Deutschland) gesetzt. Abhängig von der Dicke der Aorta wurden Flußmesser mit einem Durchmesser von 1,5 bis 4 mm verwendet. Der linke Ventrikel wurde an der Herzspitze mit einer Stahlkanüle mit herausnehmbaren Mandrine (PE 60-100) punktiert. Nach Entfernung des Mandrines wurde die Stahlkanüle mit zwei Statham-Druckaufnehmern (P 23 Db) zur kontinuierlichen Messung des linksventrikulären Spitzendrucks, bzw. des enddiastolischen Drucks direkt verbunden. Der für Füllung und Spülung der Katheter und der Stahlkanüle verwendeten 0,9%igen NaCl-Lösung wurden 2.500 E Heparin pro Liter beigemischt. Die Körpertemperatur wurde während des Experiments fortlaufend gemessen und mit einem Infrarot-Wärmestrahler innerhalb von 1°C Abweichung von der ursprünglich gemessenen Temperatur gehalten.

2.3. Registrierung (Abb. 2)

Der linksventrikuläre Spitzendruck P_{LV} , die erste Ableitung des linksventrikulären Drucks nach der Zeit dp/dt , der enddiastolische Druck P_{LVED} und der Aortenmitteldruck P_{art} , sowie der phasische Aortenfluß, dessen erste Ableitung nach der Zeit df/dt und der über 4 sec gemittelte, integrierte Aortenfluß wurden simultan registriert (recording systems, Fa. Hellige, Deutschland). Die Geschwindigkeit des Papier-vorschubs betrug bei den Messungen 250 mm/sec.

2.4. Hämodynamische Untersuchungen

2.4.1. Für die Messung der linksventrikulären Funktion unter Ausgangsbedingungen wurden o.g. hämodynamische Größen nach einem 10-minütigen steady state simultan registriert.

2.4.2. Aortenokklusion

Für die Messung der maximalen isovolumetrischen Druckentwicklung P_{max} wurde die Aorta ascendens kurzfristig (für 10-15 Herzaktionen) vollständig unterbunden. Dadurch kam es

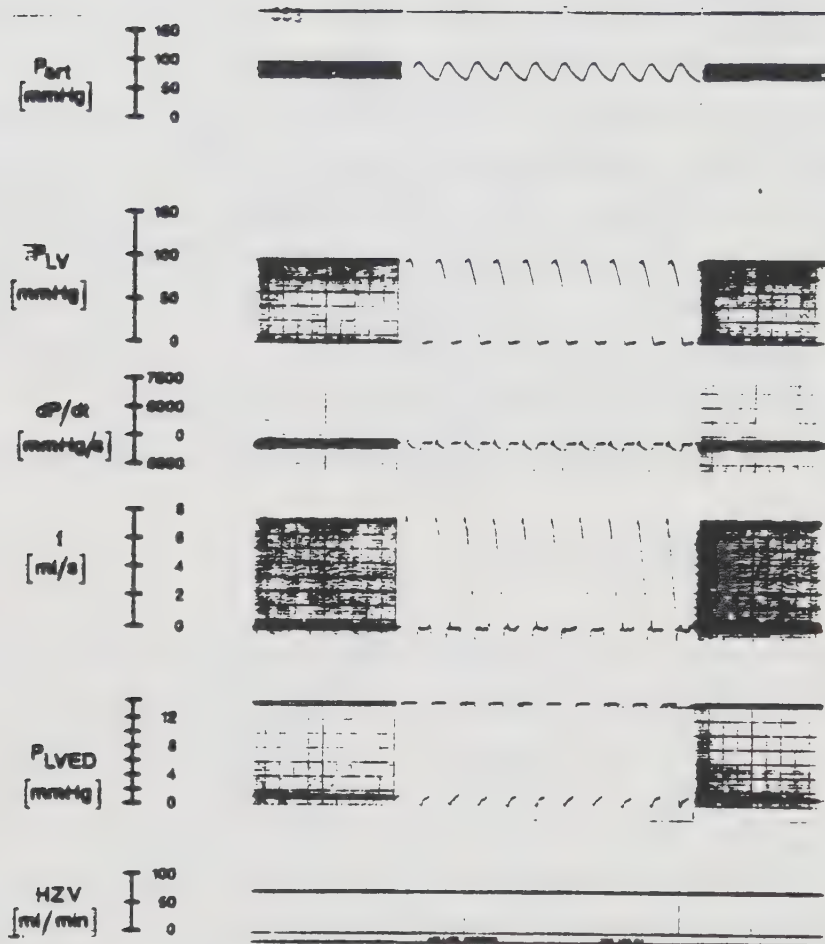


Abb. 2 Registrierung:
Abkürzungen s. Text

zu nahezu isovolumetrischen Aktionen des linken Ventrikels, läßt man die Koronardurchblutung unberücksichtigt. Unter der vollständigen Aortenokklusion stieg der P_{LVED} an, bis er nach ca. 7-10 Herzaktionen einen konstanten Wert erreichte. Für jeden isovolumetrischen Herzschlag wurden neben P_{max} , P_{LVED} , auch die systolischen Wandspannungen T_{max} und die enddiastolischen Wandspannungen T_{LVED} berechnet. (Formeln s. 2.8.3.)

2.4.3. Noradrenalininfusion

Für die Untersuchung der linksventrikulären Funktion unter positiv inotroper Stimulation wurde anschließend Noradrenalin infundiert und die Messungen unter steady state-Bedingungen, sowie unter Aortenokklusion wiederholt. Noradrenalin wurde mit einer Geschwindigkeit von maximal 3 ml/h infundiert. Die Infusion von NaCl 0,9% in dieser Geschwindigkeit hatte keinen Einfluß auf die o.a. Funktionsgrößen.

2.4.4. Volumenbelastung

Für die Messung der maximalen Pumpleistung des linken Ventrikels unter Volumenbelastung wurde über den in der Vena cava inferior liegenden Katheter Dextran 40 (mittleres Molekulargewicht 40000) mit einer Geschwindigkeit von 40 ml/min x kg Körpergewicht infundiert. Unter der Infusion stieg der mittlere Aortenfluß innerhalb von maximal einer Minute kontinuierlich bis zu einem Niveau an, das trotz weiterer Infusion nicht mehr weiter gesteigert werden konnte. Die Funktionsparameter wurden gemessen, sobald der mittlere Aortenfluß nicht mehr anstieg.

2.5. Passive Druck-Volumenbeziehung

Nach den hämodynamischen Untersuchungen wurde für die Bestimmung der passiven Druck-Volumenbeziehung das Herz stillgestellt. In hoher Dosierung (5 mg/ml) wurden 4 ml Adenosin über die Stahlkanüle rasch intrakardial injiziert. Innerhalb von maximal

5 sec trat der Herzstillstand ein. Die Ventrikel wurden durch eine vollständige Ligatur mit Sulcus atrioventricularis von den Vorhöfen abgeschlossen. Der rechte Ventrikel wurde durch einen Schnitt in die freie Wand eröffnet, um eine variable Kraft auf das Septum interventriculare auszuschließen. Durch manuelle Kompression wurde der linke Ventrikel vollständig entleert, so daß der intraventrikuläre Druck negativ wurde. Dann wurde das intraventrikuläre Volumen schrittweise um 50 Mikroliter 0,9%iger NaCl-Lösung erhöht und der jeweils korrespondierende intraventrikuläre Druck registriert. Die Messung wurde bis zu einem Druck von 30 mmHg durchgeführt und dreimal wiederholt. Die dem ventrikulären Füllungsgrad entsprechenden intraventrikulären Drucke wichen maximal um 10% vom Mittelwert ab. In einer graphischen Darstellung wurden die Mittelwerte der intraventrikulären Drucke den entsprechenden intraventrikulären Volumina zugeordnet und miteinander verbunden. Die so erstellte kontinuierliche Funktionskurve beschreibt die passive Druck-Volumen-Beziehung des linken Ventrikels.

2.6. Linksventrikuläre Dehnbarkeit

Der Modul der linksventrikulären Dehnbarkeit K_c wurde unter Annahme eines exponentiellen Kurvenlaufes der passiven Druck-Volumenbeziehung nach der Formel $P = b \cdot e^{K_c \cdot V}$ berechnet.

2.7. Gewichte des linken (LV) und des rechten Ventrikels (RV)

Nach Entfernung der Vorhöfe und der Atrioventrikularklappen wurden rechter und linker Ventrikel getrennt und gewogen, wobei das Septum interventriculare dem linken Ventrikel zugeordnet wurde.

2.8. Abgeleitete Daten

2.8.1. Linksventrikuläres Myokardvolumen

Das linksventrikuläre Myokardvolumen (LVMM) wurde aus dem

Gewicht des linken Ventrikels dividiert durch den Masse-Volumen Koeffizienten für Myokard (1,05 g/ml) berechnet.

2.8.2. Linksventrikuläres, enddiastolisches Volumen (EDV)

Linksventrikuläre, enddiastolische Volumina (EDV) wurden anhand der passiven Druck-Volumenbeziehung des linken Ventrikels entsprechend den enddiastolischen Drucken bestimmt. EDV_{max} bezeichnet das EDV der Herzaktion, bei der unter Aortenokklusion die maximale systolische Wandspannung gemessen wurde. EDV_{vol} bezeichnet das EDV bei Erreichen des maximalen Aortenflusses unter Volumenbelastung mit Dextran.

2.8.3. Linksventrikuläre Wanddicke (d), linksventrikulärer Innenradius (r) und Wandspannungen im linken Ventrikel ($T_{syst.}$, T_{LVED})

Linksventrikuläre Wanddicke (d) und linksventrikulärer Innenradius (r) wurden unter Annahme eines dünnwandigen Kugelmodells aus dem EDV und dem LVMM errechnet.

$$r = \sqrt[3]{\frac{EDV}{\pi}}$$

$$d = \sqrt[3]{\frac{EDV + LVMM}{\pi}} - \sqrt[3]{\frac{EDV}{\pi}}$$

Wandspannungen (T) wurden nach der Beziehung von LaPlace für dünnwandige Kugeln berechnet.

$$T = \frac{r}{2d} \cdot P$$

P entspricht dem intraventrikulären Druck.

$T_{syst.}$ bezeichnet die linksventrikuläre, systolische Spitzenwandspannung. Berechnet aus den enddiastolischen Ventrikeldimensionen und dem linksventrikulären, systolischen Spitzendruck P_{LV} .

T_{LVED} bezeichnet die linksventrikuläre, enddiastolische Wandspannung, berechnet aus den enddiastolischen Ventrikeldimensionen und dem enddiastolischen Druck P_{LVED} .

$T_{\max}$ bezeichnet die maximale isovolumetrische Wandspannung unter Aortenokklusion, berechnet aus dem systolischen Spitzendruck und den linksventrikulären, enddiastolischen Ventrikeldimensionen unter vollständiger Aortenokklusion.

2.8.4. Schlagvolumen, Schlagindex, Herzzeitvolumen, Herzindex und Auswurffraktion

Das Schlagvolumen (SV) wird dem Aortenfluß während einer Systole, das Herzzeitvolumen (HZV) dem Aortenfluß pro Minute gleichgesetzt. Für die Bestimmung des Schlagindex (SV/KG), bzw. des Herzindex (HZV/KG) wird das SV, bzw. HZV auf das Körpergewicht bezogen. Die Auswurffraktion (AF) gibt den prozentualen Anteil des SV am EDV wieder ($AF = SV : EDV \times 100\%$). Die Auswurffraktion dividiert durch die systolische Auswurfzeit (gemessen am phasischen Aortenfluß) bezeichnet die mean normalized systolic ejection rate (MNSER).

2.9. Statistik

Für die statistische Auswertung wurden die Mittelwerte eines Kollektivs und die Standardabweichung berechnet. Der Vergleich zweier unabhängiger Kollektive erfolgte anhand des student's t-Test für unverbundene Stichproben, der intrakollektive Vergleich anhand des student's t-Test für paarige Stichproben. Unterschiede auf dem 95% Niveau wurden als signifikant gewertet ($p < 0,05$). Es kam weiterhin bei linearen Funktionen die Regressionsgleichung $y = A + B \cdot x$ zur Anwendung. Der Korrelationskoeffizient r wurde nach Sachs (79) ermittelt.

3. Besprechung der Methodik

3.1. Versuchstiere

Die SHR wurde ursprünglich von Okamoto und Aoki gezüchtet (63). Die genetisch determinierte, arterielle Hypertonie beginnt in der 4. Lebenswoche manifest zu werden (9). Sie führt zur linksventrikulären Hypertrophie (9, 115) und kann durch Umweltfaktoren modifiziert werden (113, 114). Ein gesteigerter Sympathikotonus scheint ein wichtiger auslösender Mechanismus zu Beginn der spontanen Hypertonie der Ratte zu sein (114). Strukturelle Änderungen der Blutgefäße, die für die Aufrechterhaltung der arteriellen Hypertonie verantwortlich gemacht werden, scheinen erst eine Folge der arteriellen Druckbelastung zu sein (19). Obwohl Unterschiede zur essentiellen Hypertonie bestehen (z.B. im Prostaglandinstoffwechsel, 55), gilt die SHR aufgrund der Ähnlichkeit zur essentiellen Hypertonie als ein gutes Modell, um hypertensive Mechanismen zu studieren, die auch am Menschen eine Rolle spielen könnten (75, 98).

Die normotonen WKY sind bei Experimenten mit SHR häufig verwandte Kontrolltiere.

3.2. Narkose

Bei den SHR ist eine gesteigerte Blutdrucklabilität auf Anästhetika bekannt (18, 86). Als gut steuerbares Anästhetikum wurde daher Äther benutzt, um eine möglichst flexible Narkose durchzuführen. Die kontinuierliche Zumischung des Äthers zur Atemluft wurde über ein Narkosegerät (Fa. Dräger, München) individuell so dosiert, daß Kornealreflex und die Reaktion auf Schmerz gerade erloschen waren.

3.3. Volumenbelastung

Die linksventrikuläre Pumpfunktion wird in experimentellen (5,6) und in klinischen Untersuchungen (76) anhand sog.

Ventrikelfunktionskurven bestimmt. Diese von Sarnoff (83) eingeführte Beziehung beschreibt die linksventrikuläre Pumpleistung, gemessen an der Schlagarbeit, in Abhängigkeit vom Vorhofdruck, bzw. von P_{LVED} . In vivo ist die Steigerung des P_{LVED} durch rasche Zunahme des intravasalen Volumens infolge möglichst schneller Infusion von hochmolekularem Dextran möglich. Dadurch kann die linksventrikuläre Pumpleistung über einen weiten Bereich der diastolischen Vordehnung beurteilt werden. Das HZV scheint dabei weniger als die Schlagarbeit durch den arteriellen Blutdruck beeinflusst zu werden (5, 6). Als gut reproduzierbarer Parameter wurde daher das HZV häufig in Experimenten mit SHR und WKY zur Beurteilung der linksventrikulären Pumpfunktion benutzt (9, 60, 69, 71, 72). Die linksventrikuläre Pumpfunktion wurde in diesen Versuchen durch das gut bestimmbare maximale HZV unter Volumenbelastung quantifiziert. Nach einem kontinuierlichen Anstieg des Auswurfvolumens unter Volumenbelastung erreicht dieses einen Plateauwert, über den hinaus es auch durch weitere Infusion von Volumen nicht mehr gesteigert werden kann.

3.4. Passive Druck-Volumenbeziehung (Abb. 3)

Post mortem nimmt in Abhängigkeit von Temperatur und Zeit die Steifigkeit des Ventrikels zu (rigor mortis). In einer früheren Studie unseres Labors wurde versucht, durch Kardioplegie mit Kadmiumchlorid ($KdCl$), Kaliumchlorid (KCl), Magnesiumchlorid ($MgCl$) und Adenosin eine möglichst langdauernde und vollständige Erschlaffung des Herzens zu erreichen. In dieser Arbeit zeigte sich, daß nach Adenosin die Ventrikelsteifigkeit am geringsten und die Reproduzierbarkeit der passiven Druck-Volumenbeziehung am größten war. Es kann daher davon ausgegangen werden, daß von allen untersuchten Substanzen Adenosin die passiv-elastischen Eigenschaften und die Geometrie des linken Ventrikels post mortem am ehesten bewahrt (Abb. 3).

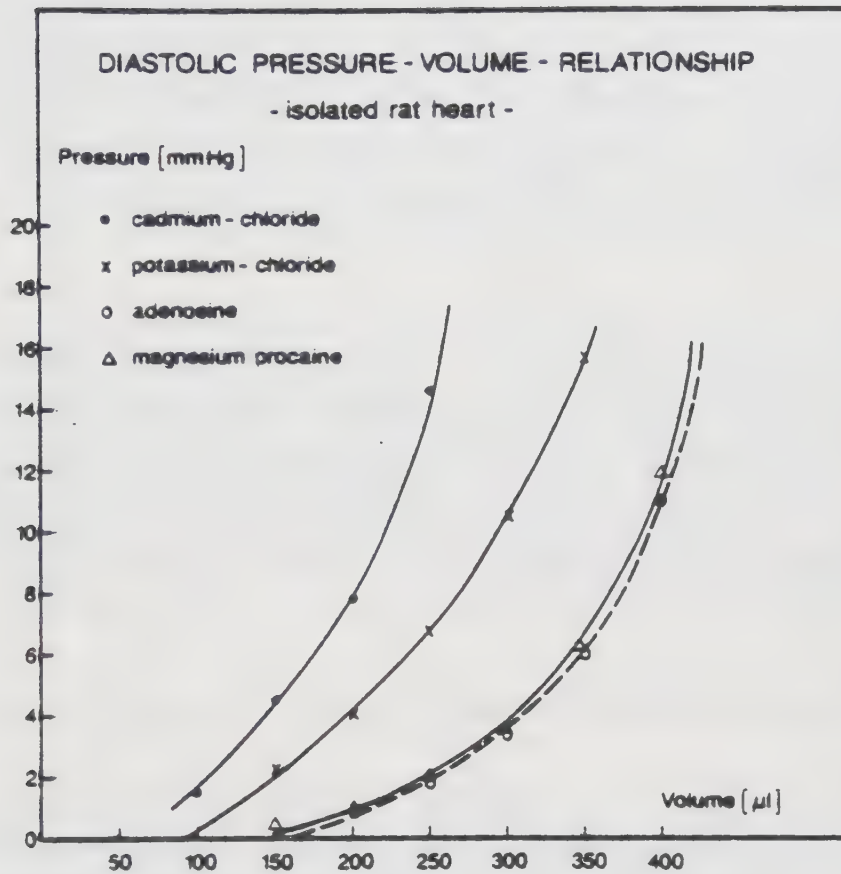


Abb. 3 Passive Druck-Volumenbeziehungen des linken Ventrikels nach Kardioplegie mit verschiedenen Substanzen. Beachte, daß unter Kardioplegie mit Adenosin und Magnesium-Procaïn der linke Ventrikel am vollständigsten erschlafft ist.

Die Viskoelastizität des linken Ventrikels (Stressrelaxation, Creep-Phänomen, 74) werden durch die statische passive Druck-Volumenbeziehung nicht erfaßt. In vivo beeinflussen außerdem neben den passiv-elastischen Eigenschaften des Myokards und der Geometrie des linken Ventrikels vor allem die Perikardsteifigkeit, der Pleuradruck, eine inkomplette Relaxation und die Interaktion mit dem rechten Ventrikel das Füllungsverhalten des linken Ventrikels, und damit das EDV (24, 31, 35, 39, 43, 64, 77, 106).

Im vorliegenden Experiment war das Perikard entfernt und der Thorax eröffnet, so daß Perikard und Pleura keinen Einfluß auf den linken Ventrikel ausübten. Auch der Füllungszustand des rechten Ventrikels hat bei Fehlen des Perikards einen wesentlich geringeren Einfluß auf das Füllungsverhalten des linken Ventrikels (39,106).

3.5. Wandspannungsberechnung

Das in klinischen und experimentellen Studien (2, 9, 51, 81) angewandte dünnwandige Kugelmodell zur Berechnung der Wandspannung stellt eine Vereinfachung dar. Der Wandspannungsgradient, der in dickwandigen Kugeln entlang der Kugelwand auftritt, wird nicht berücksichtigt. Ellipsenmodelle scheinen der realen Form des linken Ventrikels näher als dünnwandige Kugelmodelle zu kommen. Vergleichende Untersuchungen von direkt gemessenen und theoretisch errechneten Wandspannungen favorisieren ein dünnwandiges Ellipsenmodell (13, 56). Die direkte Messung der Wandspannung unterliegt jedoch einer großen Fehlerbreite und bietet gegenüber Wandspannungsberechnungen keinen Vorteil (40). Bürger berechnete systolische Wandspannungen für SHR und WKY im Altersverlauf nach verschiedenen Ventrikelmodellen (9). Die zirkumferentielle Wandspannung, berechnet nach einem Ellipsenmodell (80) wird dabei durch Kugelmodelle unterschätzt. Die nach dünnwandigen Kugelmodellen berechnete Wandspannung weicht von dickwandigen

Modellen (103, 110) an der Innenseite, bzw. der Mitte der Kugelwand um ca. 15% ab. Das generelle Verhältnis der Wandspannungen zueinander, sowie die Wandspannungsänderung im Altersverlauf war jedoch von dem Berechnungsmodell unabhängig: Nach allen untersuchten Berechnungsmodellen war die Wandspannung der 20 Wochen alten SHR nicht signifikant von der altersgleicher, normotoner WKY unterschieden. Bis zur 60. Woche stieg die Nachlast bei den SHR um 27-38% an.

Der systolische Spitzendruck wird bald nach Öffnen der Aortenklappe gemessen. Die $T_{\text{syst.}}$ wird daher durch die Annahme enddiastolischer Ventrikeldimensionen überschätzt. Kontinuierliche Wandspannungsbestimmungen während der Auswurfphase unter Berücksichtigung der veränderten Ventrikeldimensionen zeigten, daß die systolische Wandspannung $T_{\text{syst.}}$ um ca. 5-10% überschätzt wird (Abb. 4).

3.6. Linksventrikuläre Dehnbarkeit

Die linksventrikuläre Dehnbarkeit oder die linksventrikuläre Compliance bezeichnet die Fähigkeit des linken Ventrikels, innerhalb eines bestimmten Druckbereichs, Volumen aufzunehmen. Mit Zunahme der intraventrikulären Füllung nimmt die Fähigkeit des linken Ventrikels, Volumen aufzunehmen, ab. Die Compliance wird geringer und die linksventrikuläre Steifigkeit, der reziproke Wert der Compliance, nimmt zu. Mit Änderung des Volumens ändert sich also auch die Dehnbarkeit, bzw. die Steifigkeit des linken Ventrikels, während die passiven Dehnungseigenschaften des linken Ventrikels generell unverändert bleiben (16, 24, 35).

Da die passive Druck-Volumenbeziehung annähernd exponentiell verläuft, wird der Modul der ventrikulären Steifigkeit K_c häufig zur Beurteilung der linksventrikulären Dehnbarkeit herangezogen (35). Durch den Modul K_c ist jedoch nur eine ungefähre Erfassung der linksventrikulären Dehnbarkeit möglich. Da die passive Druck-Volumenbeziehung nicht vollständig

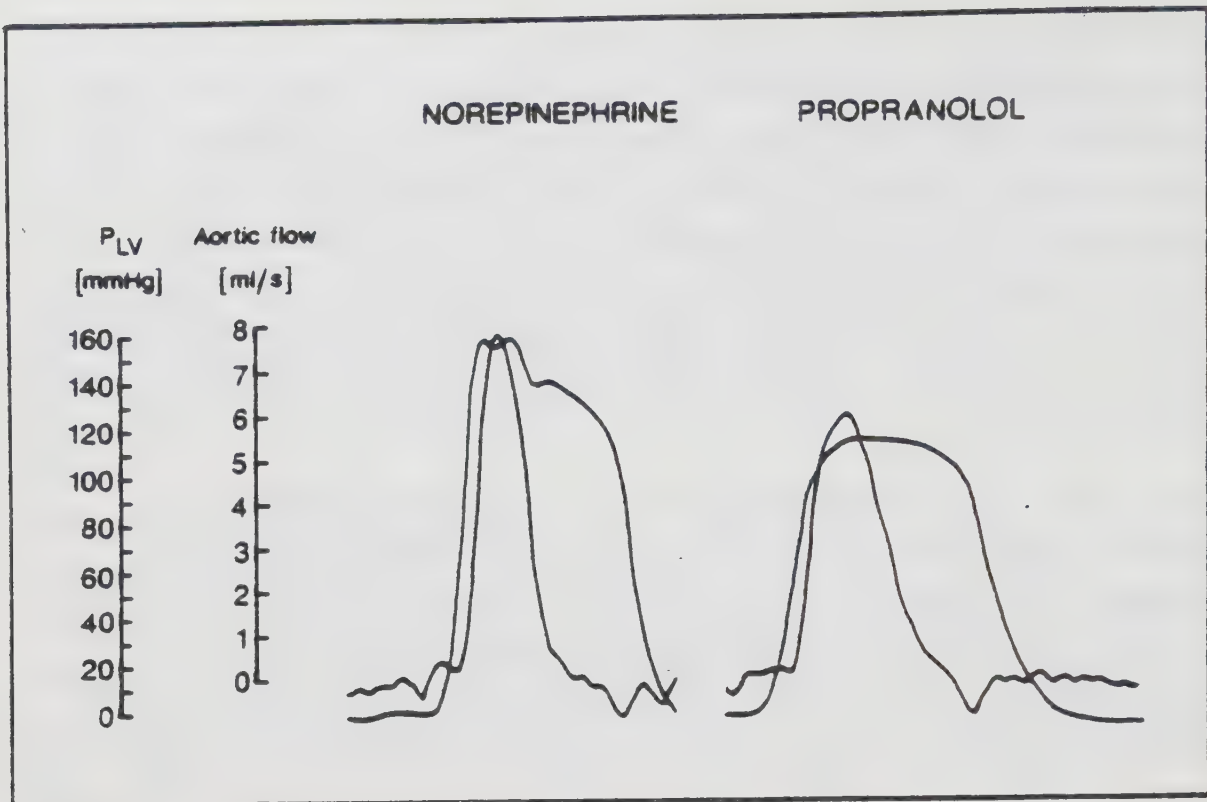


Abb. 4 Bei Erreichen des systolischen Spitzendrucks $P_{\text{syst.}}$ ist die Aortenklappe bereits geöffnet und ein Teil des Auswurfvolumens entleert. Die Berechnung der systolischen Wandspannung mit dem systolischen Spitzendruck und enddiastolischen Ventrikeldimensionen überschätzt daher den tatsächlichen Wandspannungswert. Dieser Fehler wird negativ inotroper Stimulation größer.

exponentiell verläuft, ändert sich auch der Modul mit dem Füllungsgrad des linken Ventrikels. Außerdem bestehen theoretische Bedenken gegen diesen Parameter (35, 39). Für die Bestimmung der myokardialen Dehnungseigenschaften in vivo müssen ebenfalls vereinfachende Annahmen gemacht werden, wie z.B. mathematisch erfaßbare Ventrikelmodelle, homogenes Dehnungsverhalten und uniformer Faserverlauf (57, 58).

In der vorliegenden Arbeit wurde neben dem Modul K_c auch die linksventrikuläre Compliance im enddiastolischen Druckbereich von 3 bis 20 mmHg zur Beurteilung der linksventrikulären Dehnbarkeit herangezogen. Innerhalb dieses Druckbereichs wird durch die Volumenbelastung bei SHR und WKY der P_{LVED} vom Ruhewert bis zu dem Wert angehoben, bei dem die maximale Auswurfleistung erbracht wird. Dabei unterscheidet sich sowohl das P_{LVED} in Ruhe als auch nach Volumenbelastung weder bei WKY noch bei SHR auch im Altersverlauf nicht signifikant.

3.7. Myokardiale Kontraktilitätsparameter

Bei Konstanz von Vordehnung (Preload) und Nachlast (Afterload), sowie der Herzfrequenz bestimmt der inotrope Zustand des Myokards die systolische Kontraktilitätskraft, sowie Ausmaß und Geschwindigkeit der systolischen Faserverkürzung (6, 12, 37). Der inotrope Zustand des Myokards kann durch positiv inotrope (Katecholamine, Kalzium) und negativ inotrope (Betablocker, Kalziumentzug) Maßnahmen beeinflusst werden. Veränderungen im inotropen Zustand des Myokards können am isolierten Papillarmuskel anhand der sog. Kraft-Geschwindigkeitsbeziehung, d.h. der inversen Beziehung von Spannungsentwicklung und Verkürzungsgeschwindigkeit erfaßt werden (95). In vivo entspricht die maximale isovolumetrische Spannungsentwicklung im linken Ventrikel der maximalen isometrischen Spannungsentwicklung P_0 des isolierten Papillarmuskels.

Weitere Parameter zur Beurteilung der myokardialen Kontraktilität in vivo werden meist aus Druckmessungen in der isovolumetrischen, systolischen Anspannungsphase errechnet.

$dp/dt_{\max}$: Das systolische Maximum des ersten Differentialquotienten des Drucks im linken Ventrikel nach der Zeit ist eine komplexe Größe, die von Herzfrequenz, myokardialer Kontraktilität und Ventrikelgeometrie beeinflusst wird. Die Aussagefähigkeit vergleichender Messungen bei verschiedenen Funktionszuständen oder Kollektiven ist daher limitiert (53).

$dp/dt_{\max}/IP$: Der Quotient aus $dp/dt_{\max}$ und dem isovolumetrischen Druck zum Zeitpunkt von $dp/dt_{\max}$ ist ein weitgehend preload- und afterload unabhängiger Parameter myokardialer Kontraktilität. Mit Zunahme der Inotropie nimmt $dp/dt_{\max}$ in der Regel stärker zu als IP, so daß der Quotient ansteigt. Die Aussagefähigkeit des Parameters ist begrenzt bei niedrigen preload-Werten, extremen intraventrikulären Druckveränderungen und Verlagerungen von IP in die auxotone Phase der Systole (52, 104).

V_{CE} - IP Kurve: Aufgrund theoretischer Überlegungen und experimenteller Messungen wird aus dem zeitlichen Spannungsverlauf der Geschwindigkeit der Spannungsentwicklung auf die Verkürzungsgeschwindigkeit der kontraktilen Elemente V_{CE} geschlossen. Die Beziehung der Verkürzungsgeschwindigkeit V_{CE} und der entwickelten Spannung ergibt die sog.

V_{CE} - IP Kurven. $V_{CE \max}$ bezeichnet die höchste errechnete Verkürzungsgeschwindigkeit der kontraktilen Elemente.

Durch Extrapolation der Kurve auf die Ordinate wird die maximale, d.h. lastfreie Verkürzungsgeschwindigkeit $V_{\max}$ ermittelt (52). Der Vorteil dieses Parameters liegt in seiner Unabhängigkeit vom preload. $V_{\max}$ kann jedoch nicht direkt gemessen werden, sondern muß unter Annahme eines kontinuierlichen Kurvenverlaufs extrapoliert werden.

In der klinischen Anwendung zeigte sich, daß $V_{\max}$ und $dp/dt_{\max}/IP$ eng miteinander korrelieren, und daß $V_{\max}$ (linear oder exponentiell extrapoliert) gegenüber $dp/dt_{\max}/IP$ keinerlei Vorteil bei der Unterscheidung von normaler und eingeschränkter Myokardfunktion bietet (65).

3.8. Aortenflußmessung

Die Koronardurchblutung wird durch den auf die Aorta ascendens aufgesetzten Flußmesser nicht erfaßt. Schlagvolumen, Herzzeitvolumen und Auswurffraktion werden dadurch unterschätzt. Für die narkotisierte SHR, bzw. WKY, wird unter Ruhebedingungen der Anteil der Koronardurchblutung am HZV mit 5,1 bis 8,3% angegeben (62, 116). Wie Studien über die Koronarreserve bei SHR und WKY zeigen, sind Steigerungen der Koronardurchblutung um etwa den Faktor 3 unter Belastungsbedingungen möglich (45).

4. Ergebnisse

4.1. Körpergewicht (KG) und Gewichte des linken (LV) und des rechten (RV) Ventrikels (Tab. 1)

Während das Körpergewicht (KG) der WKY von der 20. bis zur 100. Woche um 39% ansteigt, differiert das KG der SHR in den jeweiligen Altersklassen nicht signifikant und liegt deutlich unter dem der altersgleichen WKY. Die SHR weisen jedoch gegenüber den WKY zum Teil signifikant schwerere, linke Ventrikel (LV) in den jeweiligen Altersgruppen auf. Das Gewicht des LV steigt bei den SHR von der 20. bis zur 100. Woche auch stärker an (+ 26%) als bei den WKY (+ 17%). Bezogen auf das KG wird das höhere linksventrikuläre Gewicht der SHR noch deutlicher, wobei der Unterschied mit zunehmendem Alter größer wird. Die 20 Wochen alten SHR weisen ein um 75% höheres LV/KG, die 100 Wochen alten SHR ein um 132% höheres LV/KG auf als die altersgleichen WKY. Die Gewichte des rechten Ventrikels (RV) unterscheiden sich innerhalb der untersuchten Altersgruppen nicht signifikant zwischen SHR und WKY. Bezogen auf das KG weisen jedoch wiederum die SHR höhere RV/KG auf als die WKY (20. Wo. + 28%, 100. Wo. + 118%). Ausdruck der linksventrikulären Hypertrophie ist auch ein höheres Verhältnis von LV zu RV (20. Wo. + 29%, 100. Wo. + 38%), wobei sich mit zunehmendem Alter LV/RV bei SHR und WKY nicht signifikant ändert.

4.2. Linksventrikuläre Hämodynamik ohne Belastung (Tab. 2,3)

4.2.1. Linksventrikuläre Drucke ($P_{\text{syst.}}$, P_{LVED}), linksventrikuläres, enddiastolisches Volumen (EDV, EDV/KG), linksventrikuläre Geometrie (d, r, d/r) und Masse-Volumen Relation (M/V)

Während sich der systolische Blutdruck ($P_{\text{syst.}}$) der WKY in allen Altersgruppen im normotonen Bereich von 105 bis 130 mmHg befindet, weisen die SHR in allen Altersgruppen

Tab. 1 Körpergewicht (KG), Gewicht des linken Ventrikels (LV) und des rechten Ventrikels (RV)

	WKY			SHR			
	20.Wo.	60.Wo.	100.Wo.	20.Wo.	60.Wo.	100.Wo.	
KG	397 ± 66 ^{&}	541 ± 47 ^β	553 ± 48 ^β	261 ± 16 [§]	297 ± 34 [§]	296 ± 41 [§]	g
LV	628 ± 88 ^{&}	755 ± 99 ^β	736 ± 70 ^β	729 ± 51 ^{§&}	820 ± 176	916 ± 177 ^{§β}	mg
RV	181 ± 30 ^{&}	225 ± 40	233 ± 34 ^β	160 ± 31 ^{&}	181 ± 22	205 ± 64 ^β	mg
LV/KG	1,61 ± 0,28 ^{&}	1,40 ± 0,13	1,34 ± 0,13 ^β	2,81 ± 0,15	2,78 ± 0,19	3,05 ± 0,59	x 10 ⁻³
RV/KG	0,46 ± 0,06 ^{&}	0,35 ± 0,04	0,32 ± 0,05 ^β	0,59 ± 0,06 [§]	0,62 ± 0,07 [§]	0,70 ± 0,10 [§]	x 10 ⁻³
LV/RV	3,49 ± 0,45 (n = 7)	3,33 ± 0,39 (n = 7)	3,19 ± 0,32 (n = 13)	4,52 ± 0,38 [§] (n = 7)	4,43 ± 0,52 [§] (n = 7)	4,41 ± 0,73 [§] (n = 7)	
p 0,05							

§ gegenüber altersgleichen WKY

β gegenüber dem 20 Wo. Kollektiv

& gegenüber dem 100 Wo. Kollektiv

deutlich hypertone Blutdruckwerte auf. So liegt $P_{\text{syst.}}$ in der 20. Woche um 42% und in der 100. Woche um 30% bei den SHR signifikant höher als bei den WKY.

Der enddiastolische Druck (P_{LVED}) unterscheidet sich zwischen altersgleichen SHR und WKY nicht signifikant.

Es kommt auch zu keiner signifikanten Veränderung von P_{LVED} im Altersverlauf bei SHR und WKY. Es besteht jedoch eine Tendenz zu höheren Werten bei den SHR und einer Zunahme von P_{LVED} mit steigendem Alter (Tab. 3).

Das enddiastolische Volumen (EDV) nimmt bei SHR und WKY mit dem Alter zu. Bezogen auf das Körpergewicht (EDV/KG) zeigt sich zwischen altersgleichen SHR und WKY kein signifikanter Unterschied. Der Anstieg von EDV/KG von der 20. bis zur 100. Woche ist jedoch bei den SHR mit 78% größer als bei den WKY mit 45% (Tab. 2).

Die Masse-Volumen Relation (M/V) ist das Verhältnis von linksventrikulärem Gewicht zu enddiastolischem Volumen. M/V ist als Ausdruck der linksventrikulären Hypertrophie bei den SHR gegenüber den WKY in allen Altersklassen signifikant erhöht (20. Wo. + 37%, 60. Wo. + 110%, 100. Wo. + 92%). Von der 20. bis zur 100. Woche nimmt jedoch die Masse-Volumen Relation bei SHR und WKY im selben Umfang ab (WKY - 44%, SHR - 45%). Die enddiastolischen Innenradien der linken Ventrikel (r) der WKY sind jeweils signifikant größer als die der altersgleichen SHR. Die SHR weisen jedoch aufgrund der Myokardhypertrophie signifikant größere enddiastolische Wanddicken (d) auf als die WKY in den jeweiligen Altersgruppen, so daß das Wanddicke-Innenradiusverhältnis (d/r) der SHR deutlich größer ist als das der WKY. Es verhält sich entsprechend der M/V Relation.

4.2.2. Wandspannungen im linken Ventrikel ($T_{\text{syst.}}$, T_{LVED}) (Tab. 3)

Die systolische Spitzenwandspannung ($T_{\text{syst.}}$) nimmt von der 20. bis zur 100. Woche bei den SHR um 32% und bei den WKY um 42% zu. Die SHR weisen in den jeweiligen Altersgruppen

Tab. 2

Linksventrikuläre Hämodynamik ohne Belastung:
 linksventrikuläres enddiastolisches Volumen, linksventrikuläre enddiastolische
 Geometrie und Masse-Volumen Relation

WKY		20.Wo.	60.Wo.	100.Wo.	20.Wo.	60.Wo.	100.Wo.	
EDV		287 ± 21 &	495 ± 98 β&	629 ± 125 β	171 ± 28 §&	248 ± 19 §&β	352 ± 110 §β	l
EDV/KG		0,76 ± 0,20 &	0,89 ± 0,15 &	1,09 ± 0,17 β	0,65 ± 0,10 &	0,85 ± 0,13 &β	1,17 ± 0,25 β	l/g
d		1,86 ± 0,17 &	1,73 ± 0,16 &	1,56 ± 0,18 β	2,47 ± 0,20 §&	2,32 ± 0,20 §	2,05 ± 0,30 β§	mm
r		4,10 ± 0,10 &	4,88 ± 0,35 β&	5,30 ± 0,39 β	3,24 ± 0,20 §&	3,90 ± 0,20 §&β	4,46 ± 0,35 §β	mm
d/r		0,44 ± 0,04 &	0,36 ± 0,03 β&	0,29 ± 0,03 β	0,76 ± 0,06 §&	0,61 ± 0,17 §&β	0,45 ± 0,06 §β	
M/V		2,07 ± 0,26 & (n = 7)	1,51 ± 0,26 β& (n = 7)	1,16 ± 0,16 β (n = 13)	4,08 ± 0,62 §& (n = 7)	3,18 ± 0,48 §&β (n = 7)	2,23 ± 0,52 §β (n = 7)	mg/ l

P. 0.05

§' gegenüber altersgleichen WKY

β gegenüber dem 20 Wo. Kollektiv

& gegenüber dem 100 Wo. Kollektiv

EDV = linksventrikuläres enddiastolisches Volumen, KG =

Körpergewicht, d = Wanddicke des linken Ventrikels, r =

Innenradius des linken Ventrikels, M/V = Masse-Volumen

Relation

Tab. 3

Linksventrikuläre Hämodynamik ohne Belastung:
Drucke und Wandspannungen

	WKY			SHR			
	20.Wo.	60.Wo.	100.Wo.	20.Wo.	60.Wo.	100.Wo.	
P _{syst.}	117 ± 9	113 ± 7	114 ± 8	166 ± 8 [§]	157 ± 16 [§]	148 ± 20 [§]	mmHg
P _{LVED}	3,8 ± 1,2	4,1 ± 1,4	4,4 ± 0,7	4,5 ± 0,8	5,0 ± 1,0	6,2 ± 2,8	mmHg
T _{syst.}	161 ± 17 ^{&}	196 ± 15 ^{&β}	239 ± 25 ^β	144 ± 12 ^{&}	167 ± 23 [§]	190 ± 24 ^{§β}	dyn/cm ² x 10
T _{LVED}	5,3 ± 2,1 ^{&} (n = 7)	8,0 ± 2,8 (n = 7)	10,5 ± 2,8 ^β (n = 13)	3,9 ± 0,8 ^{&} (n = 7)	5,5 ± 1,0 (n = 7)	7,8 ± 2,9 ^β (n = 7)	dyn/cm ² x 10

$P_{0,05}$

$P_{\text{syst.}}$ = linksventrikulärer systolischer Spitzendruck,

$\S$ gegenüber altersgleichen WKY

P_{LVED} = linksventrikulärer enddiastolischer Druck,

β gegenüber den 20 Wo. Kollektiv

$T_{\text{syst.}}$ = linksventrikuläre systolische Spitzenwandspannung,

$\&$ gegenüber dem 100 Wo. Kollektiv

T_{LVED} = linksventrikuläre enddiastolische Wandspannung

niedrigere $T_{\text{syst.}}$ auf als die entsprechenden WKY, wobei der Unterschied jedoch erst im 100 Wochen alten Kollektiv signifikant wird (- 21%).

Die enddiastolischen Wandspannungen (T_{LVED}) nehmen bei SHR und WKY von der 20. bis zur 100. Woche im selben Ausmaß zu. T_{LVED} unterscheidet sich in den untersuchten Kollektiven von SHR und WKY nicht signifikant, jedoch besteht eine Tendenz zu niedrigeren Werten bei den SHR (Tab. 3).

4.2.3. Schlagvolumen (SV), Schlagindex (SV/KG), Herzzeitvolumen (HZV), Herzindex (HZV/KG), Auswurffrac-tion (AF) und Herzfrequenz (HF) (Tab. 4)

In allen untersuchten Altersstufen haben die WKY höhere Auswurffrac-tionen (AF) als altersgleiche SHR. Der Unterschied ist jedoch nur in den 100 Wochen alten Kollektiven mit 20% signifikant. Sowohl bei den SHR, als auch den WKY nimmt die AF von der 20. bis zur 100. Woche deutlich ab, wobei die Einschränkung der AF mit Zunahme des Alters bei den SHR mit 37% stärker ausgeprägt ist als bei den WKY mit 25%. Die WKY weisen größere Schlagvolumina (SV) auf als altersgleiche SHR. Von der 20. bis zur 100. Woche nimmt das SV bei den SHR um 50%, bei den WKY um 39% zu. Bezieht man das SV auf das Körpergewicht, so unterscheiden sich die Kollektive von SHR und WKY mit Ausnahme der 20 Wochen alten SHR, die ein um 20% niedrigeres SV/KG haben als die altersgleichen WKY, nicht signifikant voneinander. Es kommt insbesondere bei SHR und WKY bis zur 100. Woche zu keiner Abnahme des SV/KG.

Die Herzfrequenz (HF) der SHR ist in allen untersuchten Altersstufen signifikant höher als die der WKY (20. Wo. + 40%, 60. Wo. + 39%, 100. Wo. + 27%). Bei den SHR nimmt die HF von der 20. bis zur 100. Woche signifikant um 17% ab, während sie bei den WKY in demselben Zeitraum konstant bleibt.

Das Herzzeitvolumen (HZV) der WKY ist in allen untersuchten

Tab. 4

Linksventrikuläre Hämodynamik ohne Belastung:
Auswurfvolumina, Auswurffraktion und Herzfrequenz

	WKY		SHR				
	20.Wo.	60.Wo.	100.Wo.	20.Wo.	60.Wo.	100.Wo.	
HZV	54,2 ± 7,7 ^{&}	70,1 ± 11 ^β	77,0 ± 9,4 ^β	39,8 ± 6,1 [§]	49,4 ± 7,2 ^{§β}	48,8 ± 14,2 [§]	ml/min
SV	205 ± 40 ^{&}	314 ± 54 ^β	322 ± 51 ^β	115 ± 14 [§]	155 ± 15 ^{§β}	160 ± 60 [§]	l
HZV/KG	132 ± 19	138 ± 20	139 ± 13	152 ± 24 [§]	164 ± 20 [§]	160 ± 46 [§]	ml/min·kg
SV/KG	0,54 ± 0,10	0,57 ± 0,11	0,58 ± 0,08	0,43 ± 0,05 ^{§&}	0,52 ± 0,05 ^β	0,54 ± 0,19 ^β	l/g
AF	72 ± 6,5 ^{&}	65 ± 10,3 ^{&}	54 ± 3,8 ^β	68 ± 7,1 ^{&}	62 ± 6,3 ^{&}	43 ± 12,3 ^β	g
HF	260 ± 43 (n = 7)	230 ± 30 (n = 7)	240 ± 29 (n = 13)	365 ± 43 ^{§&} (n = 7)	323 ± 44 [§] (n = 7)	305 ± 25 ^{§β} (n = 7)	1/min

p 0,05

p 0,05

§ gegenüber altersgleichen WKY

β gegenüber dem 20 Wo. Kollektiv

& gegenüber dem 100 Wo. Kollektiv

HZV = Herzzeitvolumen, SV = Schlagvolumen, KG = Körpergewicht,

AF = Auswurffraktion, HF = Herzfrequenz

Altersklassen größer als das der altersgleichen SHR. Bezogen auf das Körpergewicht (HZV/KG) weisen jedoch die SHR signifikant größere HZV auf als die altersgleichen WKY (20. Wo. + 15%, 60. Wo. + 18%, 100. Wo. + 15%). Es kommt von der 20. bis zur 100. Woche weder bei den SHR, noch bei den WKY zu einer signifikanten Einschränkung des HZV/KG in Ruhe.

4.2.4. Kontraktilitätsparameter ($dp/dt_{\max}$, $dp/dt_{\max}/IP$, MNSER) (Tab. 5)

Im Alter von 20 Wochen weisen die SHR ein um 59% signifikant größeres $dp/dt_{\max}$ auf als altersgleiche WKY. Bis zur 100. Woche bleibt $dp/dt_{\max}$ bei den WKY nahezu unverändert, während es bei den SHR im selben Zeitraum um 37% abnimmt. Deshalb unterscheiden sich die 100 Wochen alten Kollektive von SHR und WKY in diesem Parameter nicht mehr signifikant.

$dp/dt_{\max}/IP$ ist zwischen altersgleichen SHR und WKY nicht unterschiedlich und auch im Altersverlauf von der 20. bis zur 100. Woche kommt es zu keiner signifikanten Veränderung dieses Parameters bei SHR und WKY. Es besteht jedoch eine Tendenz zu höheren Werten in den SHR-Kollektiven und zu einer geringen Abnahme mit dem Alter bei SHR und WKY. MNSER ist in allen untersuchten Altersstufen bei den SHR größer als bei den WKY (20. Wo. + 53%, 60. Wo. + 44%, 100. Wo. + 28%). Von der 20. bis zur 100. Woche nimmt MNSER bei den SHR mit 40% stärker ab als bei den WKY mit 29%.

4.3. Aortenokklusion

4.3.1. Linksventrikuläre Drucke ($P_{\max}$, $P_{LVED \max}$) und enddiastolisches Volumen ($EDV_{\max}$ /KG) (Tab. 6)

Die SHR erreichen unter Aortenokklusion signifikant höhere systolische Spitzendrucke ($P_{\max}$) als die WKY (20. Wo. + 48%, 60. Wo. + 54%, 100. Wo. + 41%). Sowohl bei den SHR, als auch bei den WKY kommt es von der 20. bis zur 100. Woche

Tab. 5 Linksventrikuläre Hämodynamik ohne Belastung:
Kontraktilitätsparameter

	WKY		SHR		mmHg/s
	20.Wo.	60.Wo.	20.Wo.	60.Wo.	
dp/dt_{max}	8000 ± 2400	7200 ± 1500	13100 ± 4400	12500 ± 1800	$S\& \beta$ 9500 ± 2600
$dp/dt_{max}/IP$	147 ± 40	127 ± 25	159 ± 36	141 ± 44	133 ± 36
MNSER	$\& \beta$ 8,3 ± 1,2	$\& \beta$ 6,1 ± 1,2	$S\& \beta$ 12,7 ± 1,6	$S\& \beta$ 8,8 ± 2,3	β 7,6 ± 2,4
$T_{max}^*/T_{syst.}$	$\& \beta$ 2,61 ± 0,20 (n = 7)	$\& \beta$ 2,38 ± 0,30 (n = 7)	$S\& \beta$ 3,39 ± 0,25 (n = 7)	$S\& \beta$ 3,00 ± 0,12 (n = 7)	β 2,40 ± 0,25 (n = 7)

p 0,05

gegenüber altersgleichen WKY

gegenüber dem20 Wo. Kollektiv

gegenüber dem 100 Wo. Kollektiv

dp/dt_{max} = maximale linksventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit,

IP = isovolumetrischer Druck zum Zeitpunkt von dp/dt_{max} , MNSER =

mean normalized systolic ejection rate, T_{max} = maximale systolische

Wandspannung unter vollständiger Aortenokklusion, $T_{syst.}$ = sys-

tolische Spitzenwandspannung des linken Ventrikels

zu keiner signifikanten Abnahme der maximalen isovolumetrischen Druckleistung im linken Ventrikel.

Der enddiastolische Füllungsdruck ($P_{LVED\ max}$), bei dem die systolische Spitzenwandspannung (T_{max}) erreicht wird, ist in allen untersuchten Kollektiven von SHR und WKY nicht signifikant unterschieden. Die enddiastolischen Volumina, bei denen die maximale systolische Spitzenwandspannung erreicht wird, ist bezogen auf das Körpergewicht bei den SHR-Kollektiven signifikant größer als bei den jeweiligen WKY-Gruppen (20. Wo. + 25%, 60. Wo. + 17%, 100. Wo. + 20%). Von der 20. bis zur 100. Woche ändert sich das EDV_{max}/KG weder bei SHR noch bei WKY signifikant.

4.3.2. Linksventrikuläre Wandspannungen (T_{max} , $T_{LVED\ max}$), Wandspannungsreserve ($T_{max}/T_{syst.}$) (Tab. 5,6)

Die 20 Wochen alten SHR erreichen unter Aortenokklusion eine um 17% signifikant höhere systolische Spitzenwandspannung (T_{max}) als die altersgleichen WKY. Während jedoch T_{max} bei den SHR bis zur 100. Woche nahezu unverändert bleibt, steigt T_{max} bei den WKY in diesem Zeitraum um 21% signifikant an, so daß sich die 100 Wochen alten Kollektive von SHR und WKY in diesem Parameter nicht signifikant unterscheiden. Die systolische Wandspannungsreserve ($T_{max}/T_{syst.}$), das Verhältnis von maximaler isovolumetrischer Wandspannung und systolischer Wandspannung in Ruhe, ist in allen untersuchten Altersgruppen bei den SHR größer als bei den WKY (20. Wo. + 30%, 60. Wo. + 26%, 100. Wo. + 12%). $T_{max}/T_{syst.}$ nimmt bei den SHR von der 20. bis zur 100. Woche mit 30% stärker ab als bei den WKY mit 17%, so daß sich die 100 Wochen alten Kollektive von SHR und WKY in diesem Parameter nicht mehr signifikant unterscheiden (Tab. 5).

4.4. Linksventrikuläre Hämodynamik unter Noradrenalin- infusion

4.4.1. Dosierung (Abb. 3a)

Bei 20 und 60 Wochen alten WKY kann durch die Infusion

	WKY		SHR		
	20.Wo.	60.Wo.	20.Wo.	60.Wo.	
P_{max}	215 ± 13	208 ± 5	318 ± 14 ^S	321 ± 20 ^S	290 ± 49 ^S mmHg
P_{LVED}	22 ± 4,5	18 ± 3,5	19 ± 7,5	20 ± 3,5	22 ± 5,0 mmHg
T_{max}	418 ± 29 ^{&}	467 ± 45 ^β	487 ± 62 ^S	500 ± 63	460 ± 67 dyn/cm ² · 10 ³
T_{LVED}	48 ± 9	44 ± 6	28 ± 5 ^S	31 ± 6 ^S	35 ± 8 ^S dyn/cm ² · 10 ³
EDV_{max}	510 ± 82 ^{&}	710 ± 70 ^β	399 ± 40 ^{S&}	454 ± 54 ^{S&}	525 ± 120 ^{Sβ} l
EDV_{max}/KG	1,29 ± 0,13 (n = 7)	1,31 ± 0,12 (n = 7)	1,53 ± 0,25 ^S (n = 7)	1,53 ± 0,13 ^{S&} (n = 7)	1,78 ± 0,34 (n = 7) l/g

P_{max}

^S gegenüber altersgleichen WKY

^β gegenüber dem 20 Wo. Kollektiv

[&] gegenüber dem 100.Wo. Kollektiv

P_{max} = linksventrikulärer systolischer Spitzendruck unter voll-
ständiger Aortenokklusion, P_{LVED} = enddiastolischer Druck der
Herzaktion, bei der T_{max} erreicht wurde, T_{max} = maximale Spitzen-
wandspannung unter vollständiger Aortenokklusion, EDV_{max} = enddia-
stolisches Volumen bei P_{LVED} , KG = Körpergewicht, T_{LVED} = enddia-
stolische Wandspannung bei P_{LVED}

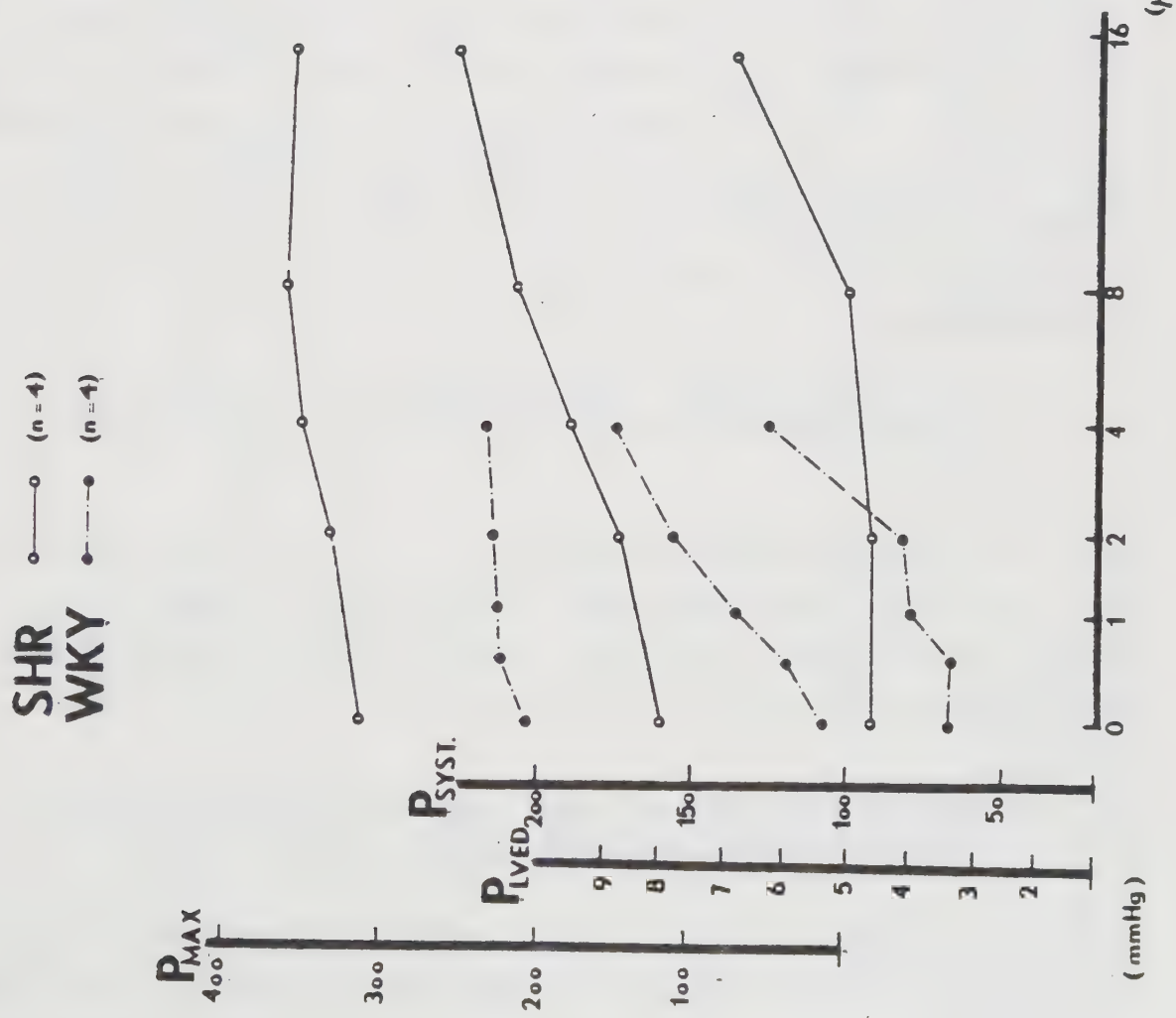


Abb. 3a

Die Wirkung von Noradrenalin (NA) auf den systolischen Spitzendruck im linken Ventrikel ($P_{syst.}$), den enddiastolischen Druck (P_{LVED}) und den maximalen systolischen Spitzendruck (P_{max}). Bei den SHR steigt $P_{syst.}$ erst unter höheren Dosen von NA an als bei den WKY. Eine höhere Dosierung von NA als 2, bzw. 8 Mikrogramm pro kg Körpergewicht und Minute erbringt keine Steigerung von P_{max} , jedoch einen Anstieg des P_{LVED} .

von Noradrenalin mit 2 Mikrogramm/kg x min der systolische Spitzendruck $P_{\text{syst.}}$ um 28% gesteigert werden, während bei den SHR erst unter 8 Mikrogramm/kg x min der $P_{\text{syst.}}$ um etwa 25% ansteigt (Abb. 3a). Eine Infusion von Noradrenalin mit mehr als 2, bzw. 8 Mikrogramm/kg x min erbringt keine weitere Steigerung des P_{max} unter Aortenokklusion, jedoch einen Anstieg des enddiastolischen Druckes P_{LVED} . Als Noradrenalin-dosis wurde daher in diesem Experiment 2 Mikrogramm/kg x min für WKY und 8 Mikrogramm/kg x min für SHR gewählt.

4.4.2. Linksventrikuläre Drucke ($P_{\text{syst.}}$, P_{LVED}) und enddiastolisches Volumen (EDV/KG) (Tab. 7)

Unter 8 Mikrogramm/kg x min Noradrenalin steigt $P_{\text{syst.}}$ bei den 20 Wochen alten SHR um 25%, bei den 60 Wochen alten um 28% und bei den 100 Wochen alten um 32% an. Der Anstieg von $P_{\text{syst.}}$ unter 2 Mikrogramm/kg x min fällt bei den WKY mit zunehmendem Alter geringer aus (20. Wo. + 36%, 60. Wo. + 28%, 100. Wo. + 20%). Der linksventrikuläre enddiastolische Druck (P_{LVED}) und das linksventrikuläre enddiastolische Volumen (EDV/KG) verändert sich in keinem der untersuchten Kollektive von SHR und WKY unter der Noradrenalininfusion signifikant.

4.4.3. Linksventrikuläre Wandspannungen ($T_{\text{syst.}}$, T_{LVED}) (Tab. 7)

Die systolische Wandspannung ($T_{\text{syst.}}$) steigt unter Noradrenalin bei den SHR in den jeweiligen Altersgruppen um 29-38% an, während der Anstieg von $P_{\text{syst.}}$ bei den WKY mit zunehmendem Alter geringer ausfällt (20. Wo. + 42%, 100. Wo. + 18%).

4.4.4. Auswurf fraktion (AF), Schlagindex (SV/KG), Herzindex (HZV/KG) und Herzfrequenz (HF) (Tab. 8)

Die Auswurf fraktion (AF) steigt unter Noradrenalin in allen Kollektiven leicht an, mit Ausnahme der 60 Wochen alten SHR

Tab. 7

Linkszentrikuläre Hämodynamik unter Noradrenalininfusion:
Drucke, Wandspannungen und enddiastolisches Volumen

WKY	20.Wo.	60.Wo.	100.Wo.	20.Wo.	60.Wo.	100.Wo.	
P _{syst.}	159 + 9 g#	146 + 10 #	137 + 7 β#	208 + 9 §#	201 + 12 §#	196 + 21 §#	mmHg
P _{LVED}	4,2 + 2,7	4,3 + 1,2	5,0 + 1,5	5,4 + 1,4	5,5 + 1,5	6,5 + 2,8	mmHg
T _{syst.}	227 + 27 g#	266 + 30 gβ#	293 + 25 β#	200 + 42 g#	220 + 35 #	256 + 33 β#	dyn/cm ² ·10 ³
T _{LVED}	6,0 + 2,8 g	8,5 + 2,3	11,7 + 3,7 β	4,6 + 0,9 g	6,5 + 1,5 β	7,8 + 4,1 β	dyn/cm ² ·10 ³
EDV/KG	0,80 + 0,22 (n = 7)	+93 + 0,13 (n = 7)	1,10 + 0,14 (n = 13)	0,75 + 0,18 (n = 7)	0,89 + 0,15 (n = 7)	1,23 + 0,39 (n = 7)	l/g

p 0,05

gegenüber altersgleichen WKY

gegenüber dem 20 Wo. Kollektiv

gegenüber dem 100 Wo. Kollektiv

gegenüber Vorbefund ohne Noradrenalin

P_{syst.} = systolischer Spitzendruck, P_{LVED} = enddiastolischer Druck, T_{syst.} = systolische Spitzenwandspannung, T_{LVED} = enddiastolische Wandspannung, EDV = enddiastolisches Volumen, KG = Körpergewicht.

(+ 11%), jedoch nicht signifikant. Der Schlagindex (SV/KG) nimmt unter Noradrenalin nur bei den 20 Wochen alten SHR mit 19% signifikant zu. Die Herzfrequenz (HF) steigt in allen Kollektiven unter Noradrenalin leicht an, bei den 20 Wochen alten SHR mit 15%, bei den 60 Wochen alten WKY mit 15% und bei den 100 Wochen alten SHR mit 11% sogar signifikant. Der Herzindex (HZV/KG) ist unter Noradrenalin bei den SHR in allen Altersgruppen signifikant um 18-26% gesteigert. Bei den WKY fällt der Anstieg des Herzindexes unter Noradrenalininfusion mit zunehmendem Alter weniger deutlich aus (20. Wo. + 30%, 100. Wo. + 11%).

4.4.5. Kontraktilitätsparameter ($dp/dt_{\max}$, $dp/dt_{\max}/IP$, MNSER) (Tab. 9)

$dp/dt_{\max}$ steigt bei den SHR in allen Altersgruppen um 37-40%, bei den WKY um 76-100% signifikant an. $dp/dt_{\max}/IP$ steigt bei den 100 Wochen alten SHR mit 16%, bei den 60 Wochen alten WKY um 17% und den 100 Wochen alten WKY um 23% signifikant an. MNSER steigt in allen Kollektiven zwar leicht, jedoch nicht signifikant an.

4.5. Aortenokklusion unter Noradrenalininfusion Linksventrikuläre Drucke ($P_{\max}$, $P_{LVED \max}$), links- ventrikuläres, enddiastolisches Volumen ($EDV_{\max}/KG$) und linksventrikuläre Wandspannungen ($T_{\max}$, $T_{LVED \max}$) (Tab. 10)

Der enddiastolische Druck ($P_{LVED \max}$), das enddiastolische Volumen ($EDV_{\max}/KG$) und die enddiastolische Wandspannung ($T_{LVED \max}$), bei denen die maximale isovolumetrische Wandspannung ($T_{\max}$) unter Aortenokklusion erreicht wird, verändert sich unter Noradrenalininfusion in keinem der untersuchten Kollektive signifikant. Der maximale systolische Spitzendruck unter Aortenokklusion ($P_{\max}$) nimmt unter Noradrenalininfusion bei allen untersuchten Kollektiven von SHR und WKY nur um 8-12% zu, jedoch ist dieser Unterschied signifikant.

Tab. 8

Linksventrikuläre Hämodynamik unter Noradrenalininfusion:
Auswurfvolumina, Auswurffraktion und Herzfrequenz

	WKY			SHR			
	20. Wo.	60. Wo.	100. Wo.	20. Wo.	60. Wo.	100. Wo.	
HZV/KG	# 172 ± 20	# 154 ± 21	# 158 ± 22	# 194 ± 34	# 193 ± 30	# 191 ± 59	ml/kg
SV/KG	0,57 ± 0,12	0,59 ± 0,14	0,62 ± 0,09	# 0,51 ± 0,11	0,55 ± 0,09	0,56 ± 0,18	l/g
AF	& 74 ± 13,1	& 63 ± 9,0	β 58 ± 9,2	& 71 ± 13,1	63 ± 7,9	β 46 ± 13,8	%
HF	&# 303 ± 46 (n = 7)	β# 265 ± 35 (n = 7)	β 256 ± 40 (n = 13)	& 375 ± 30 (n = 7)	355 ± 57 (n = 7)	β# 340 ± 15 (n = 7)	1/s

p 0,05

S gegenüber altersgleichen WKY

β gegenüber dem 20 Wo. Kollektiv

& gegenüber dem 100 Wo. Kollektiv

gegenüber Vorbefund ohne Noradrenalin

HZV = Herzzeitvolumen, SV = Schlagvolumen, AF = Auswurf-
fraktion, HF = Herzfrequenz, KG = Körpergewicht

	WKY		SHR	
	20.Wo.	60.Wo.	20.Wo.	100.Wo.
dp/dt_{max}	14000 ± 3600 [#]	14300 ± 3000 [#]	22000 ± 2000 ^{S#}	17600 ± 2400 ^{Sβ#} 16200 ± 3700 ^{β#}
$p/dt_{max}/IP$	152 ± 39	149 ± 21 [#]	170 ± 28	145 ± 23 [#] 163 ± 20 [#]
MNSER	09,2 ± 1,7 [#]	6,5 ± 1,3 ^β	13,4 ± 1,2 ^{S&}	9,4 ± 2,0 ^{Sβ} 8,6 ± 2,8 ^{β#}
$T_{max}/T_{syst.}$	1,98 ± 0,23 [#] (n = 7)	1,98 ± 0,35 [#] (n = 7)	2,64 ± 0,23 ^{S&#} (n = 7)	2,48 ± 0,22 ^{S&#} 2,05 ± 0,28 ^{β#} (n = 7) (n = 7)

p 0,05

S gegenüber altersgleichen WKY

β gegenüber dem 20 Wo. Kollektiv

& gegenüber dem 100 Wo. Kollektiv

gegenüber Vorbefund ohne Noradrenalin

dp/dt_{max} = maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit, IP = isovolumetrischer Druck zum Zeitpunkt von dp/dt_{max} ,

MNSER = mean normalized ejection rate, T_{max} = maximale

systolische Wandspannung unter vollständiger Aortenokklusion,

$T_{syst.}$ = systolische Spitzenwandspannung des linken Ventrikels

Tab. 10

Vollständige Aortenokklusion unter Noradrenalininfusion:
Drucke, Wandspannungen und enddiastolisches Volumen des linken Ventrikels

	WKY			SHR			
	20.Wo.	60.Wo.	100.Wo.	20.Wo.	60.Wo.	100.Wo.	
P _{max}	236 ± 12 [#]	233 ± 18 [#]	225 ± 15 [#]	349 ± 35 ^{§#}	349 ± 15 ^{§#}	316 ± 53 ^{§#}	mmHg
P _{LVED}	20 ± 7,1	18 ± 5,4	18 ± 5,9	19 ± 5,7	25 ± 6,3	23 ± 11,0	mmHg
T _{max}	451 ± 23 ^{8#}	525 ± 63 ^{8#}	556 ± 32 ^{8#}	527 ± 61 ^{§#}	530 ± 62 [#]	505 ± 65 [#]	dyn/cm·10
T _{LVED}	45 ± 8	43 ± 5	47 ± 17	28 ± 5 [§]	38 ± 8 ^{8"}	38 ± 13	dyn/cm·10
EDV _{max} /KG	1,25 ± 0,29 (n = 7)	1,30 ± 0,16 (n = 7)	1,39 ± 0,15 (n = 13)	1,49 ± 0,33 (n = 7)	1,55 ± 0,25 (n = 7)	1,75 ± 0,28 (n = 7)	1/g

P 0,05
§ gegenüber altersgleichen WKY
8 gegenüber dem 20 Wo. Kollektiv
" gegenüber dem 100 Wo. Kollektiv
gegenüber Vorbefund ohne Noradrenalin

P_{max} = systolischer Spitzendruck unter vollständiger Aortenokklusion, P_{LVED} = enddiastolischer Druck der Herzaktion, bei der T_{max} erreicht wurde; T_{max} = maximale Spitzewandspannung unter vollständiger Aortenokklusion; EDV_{max} = enddiastolisches Volumen bei P_{LVED}; KG = Körpergewicht; T_{LVED} = enddiastolische Wandspannung bei P_{LVED}

4.6. Linksventrikuläre Hämodynamik nach Volumenbelastung

4.6.1. Linksventrikuläre Drucke ($P_{\text{syst.}}$, P_{LVED}) und linksventrikuläres, enddiastolisches Volumen ($\text{EDV}_{\text{vol}}/\text{KG}$) (Tab. 11)

Unter Volumenbelastung verändert sich der systolische Blutdruck ($P_{\text{syst.}}$) nur bei den 20 Wochen alten SHR mit + 15% signifikant. Nach wie vor weisen die SHR jedoch deutlich höhere $P_{\text{syst.}}$ auf als altersgleiche WKY. Der enddiastolische Druck (P_{LVED}) unter Volumenbelastung ist bei den WKY in allen Altersgruppen etwas, jedoch nicht signifikant höher, als bei den SHR.

Das enddiastolische Volumen unter Volumenbelastung ($\text{EDV}_{\text{vol}}/\text{KG}$) ist in allen Altersgruppen bei den SHR signifikant größer als bei den WKY (20. Wo. + 16%, 60. Wo. + 20%, 100. Wo. + 19%). Von der 20. bis zur 100. Woche steigt $\text{EDV}_{\text{vol}}/\text{KG}$ unter Volumenbelastung bei WKY und SHR leicht, jedoch nicht signifikant an.

4.6.2. Linksventrikuläre Wandspannungen ($T_{\text{syst.}}$, T_{LVED}) (Tab. 11)

Die enddiastolische Wandspannung T_{LVED} unterscheidet sich nach Volumenbelastung in allen untersuchten Kollektiven von SHR und WKY nicht mehr signifikant. Es besteht jedoch eine Tendenz zu höheren Werten bei den WKY. Hinsichtlich der systolischen Wandspannung $T_{\text{syst.}}$ unterscheiden sich alle untersuchten Kollektive von SHR und WKY nach Volumenbelastung nicht mehr signifikant.

4.6.3. Schlagindex ($\text{SV}_{\text{max}}/\text{KG}$), Herzindex ($\text{HZV}_{\text{max}}/\text{KG}$), Herzzeitvolumen pro linksventrikulärem Gewicht ($\text{HZV}_{\text{max}}/\text{LV}$), Auswurf fraktion (AF) und Herzfrequenz (HF) nach Volumenbelastung (Tab. 12)

Auch nach Volumenbelastung unterscheidet sich der Schlagin-

Tab. 11

Linksventrikuläre Hämodynamik nach Volumenbelastung:
Drucke, Wandspannungen und enddiastolisches Volumen

	WKY			SHR			
	20.Wo.	60.Wo.	100.Wo.	20.Wo.	60.Wo.	100.Wo.	
P _{syst.}	134 ± 22 ^{&#}	116 ± 15	101 ± 10 ^β	170 ± 20 ^{&}	160 ± 12 ^{&}	135 ± 14 ^β	mmHg
P _{LVED}	17 ± 4,3	16 ± 5,4	14 ± 5.5	17 ± 3,9	19 ± 3,4	19 ± 5,3	mmHg
T _{syst.}	230 ± 27 [#]	234 ± 26 [#]	221 ± 26	241 ± 26 [#]	220 ± 41 [#]	202 ± 50	dyn/cm ² ·10 ³
T _{LVED}	30 ± 4	37 ± 6	37 ± 6	28 ± 6	31 ± 5	33 ± 6	dyn/cm·10
EDV _{vol} /KG	1,22 ± 0,27 (n = 6)	1,25 ± 0,15 (n = 6)	1,39 ± 0,22 (n = 6)	1,45 ± 0,29 (n = 6)	1,50 ± 0,13 (n = 6)	1,66 ± 0,34 (n = 6)	l/g

p 0,05

§ gegenüber altersgleichen WKY

β gegenüber dem 20 Wo. Kollektiv

& gegenüber dem 100 Wo. Kollektiv

gegenüber Vorbefund ohne Volumenbelastung

$P_{syst.}$ = systolischer Spitzendruck; P_{LVED} = enddiastolischer Druck; $T_{syst.}$ = systolische Spitzenwandspannung; T_{LVED} = enddiastolische Wandspannung; EDV_{vol} = enddiastolisches Volumen nach Volumenbelastung; KG = Körpergewicht

dex ($SV_{\max}/KG$) der WKY in den jeweiligen Altersstufen nicht signifikant voneinander. Demgegenüber fällt das anfänglich im Vergleich zu den altersentsprechenden WKY erhöhte $SV_{\max}/KG$ der 20 Wochen alten SHR (+ 51%) bis zur 100. Woche mit 28% signifikant ab, so daß sich die 100 Wochen alten Kollektive von SHR und WKY in diesem Parameter nicht mehr signifikant unterscheiden.

Nach Volumenbelastung weisen die 20 Wochen SHR einen um 73% größeren Herzindex ($HZV_{\max}/KG$) als altersgleiche WKY auf. Bis zur 100. Woche nimmt jedoch $HZV_{\max}/KG$ bei den SHR mit 45% stärker ab als bei den WKY mit 24%. Die Abnahme des $HZV_{\max}/KG$ beruht bei den WKY auf einer Abnahme der Herzfrequenz (HF) mit zunehmendem Alter, während bei den SHR bis zur 100. Woche neben der Herzfrequenz auch der Schlagindex zurückgeht. Bezieht man das maximale Herzzeitvolumen auf das linksventrikuläre Gewicht, so weist nur das 20 Wochen alte SHR-Kollektiv eine normale Auswurfleistung auf. Bis zur 100. Woche geht das $HZV_{\max}/LV$ bei den SHR um 50% zurück, während es bei den WKY von der 20. bis zur 100. Woche nahezu unverändert bleibt.

Während die Auswurffraktion bei 20 Wochen alten WKY nach Volumenbelastung um 12% niedriger ist als zuvor, steigt die Auswurffraktion der 20 Wochen alten SHR durch die Volumeninfusion um 13% an. Die Auswurffraktion nach Volumeninfusion nimmt von der 20. bis zur 100. Woche bei den SHR mit 38% stärker ab als bei den WKY mit 21%.

Nach Volumenbelastung verändert sich die Herzfrequenz der 20 Wochen alten WKY um + 15%, den 60 Wochen alten WKY um + 13% und den 100 Wochen alten SHR um + 13% signifikant.

Nach Volumenexpansion unterscheiden sich altersgleiche Kollektive von SHR und WKY in der Herzfrequenz nicht mehr signifikant. Von der 20. bis zur 100. Woche nimmt die Herzfrequenz bei den SHR mit - 22% und den WKY mit -21% etwa im selben Umfang ab.

Tab. 12 Linksventrikuläre Hämodynamik nach Volumenbelastung:
Auswurfvolumina, Auswurffraktion und Herzfrequenz

	WKY		SHR		
	20.Wo.	60.Wo.	100.Wo.	20.Wo.	100.Wo.
HZV _{max}	88 ± 18,1	108 ± 21,8	90 ± 8,1	101 ± 10,7	90 ± 13,2 ^β
HZV _{max} /KG	225 ± 18 ^ε	200 ± 38	168 ± 17 ^β	388 ± 44 ^{εδ}	290 ± 20 ^{β&δ}
HZV _{max} /LV	137 ± 30	139 ± 31	126 ± 13	138 ± 25 ^ε	111 ± 19 ^{εβ}
SV _{max} /KG	0,75 ± 0,08	0,76 ± 0,15	0,71 ± 0,12	1,13 ± 0,15 ^{ε&}	1,00 ± 0,11 ^{εβ}
AF	63 ± 9 ^{ε#}	60 ± 7	50 ± 5 ^{β#}	77 ± 7 ^{ε&#}	67 ± 5 ^{εβ}
HF	302 ± 44 ^{ε#} (n = 6)	260 ± 38 (n = 6)	239 ± 22 ^β (n = 6)	344 ± 25 ^{ε&} (n = 6)	293 ± 20 ^{ε&#} (n = 7)

p 0,05

; gegenüber altersgleichen WKY

; gegenüber dem 20 Wo. Kollektiv

gegenüber dem 100 Wo. Kollektiv

gegenüber Vorbefund ohne Volumenbelastung

HZV_{max} = Herzzeitvolumen nach Volumenbelastung;

SV_{max} = Schlagvolumen nach Volumenbelastung; KG = Körpergewicht; LV = Gewicht des linken Ventrikels; AF = Auswurf-
fraktion; HF = Herzfrequenz

β = 76 ± 19,8^β

215 ± 51^{βδ}

82 ± 15^{εβ}

0,81 ± 0,21^β

48 ± 13^β

267 ± 35^{β#}
(n = 6)

4.6.4. Linksventrikuläre Pumpreserve ($\text{HZV}_{\text{max}}/\text{HZV}$),
linksventrikuläre Schlagvolumenreserve ($\text{SV}_{\text{max}}/\text{SV}$)
(Tab. 12a)

Die linksventrikuläre Pumpreserve ($\text{HZV}_{\text{max}}/\text{HZV}$) der 20 Wochen alten SHR ist mit + 155% deutlich größer als die der altersgleichen WKY mit + 67%. Jedoch nimmt die linksventrikuläre Pumpreserve bei den SHR im Altersverlauf von der 20. bis zur 100. Woche mit - 78% stärker ab als bei den WKY mit - 28%. Die linksventrikuläre Schlagvolumenreserve ($\text{SV}_{\text{max}}/\text{SV}$) ist ebenfalls bei den 20 Wochen alten SHR mit + 165% deutlich größer als bei den altersgleichen WKY mit + 39%. Jedoch nimmt $\text{SV}_{\text{max}}/\text{SV}$ bis zur 100. Woche bei den SHR mit - 70% stärker ab als bei den WKY mit - 44%.

4.7. Linksventrikuläre Dehnbarkeit (K_c , ΔV , $\Delta V/\text{KG}$, $\Delta V/\text{LV}$)
(Tab. 13)

Bei den SHR nimmt von der 20. bis zur 100. Woche der Modul der linksventrikulären Steifigkeit K_c um 32% signifikant zu, während er sich bei den WKY nicht signifikant ändert. Zwischen altersgleichen SHR und WKY besteht in K_c nur bei den 20 Wochen alten Kollektiven ein signifikanter Unterschied (WKY + 43%). Die linksventrikuläre Compliance im Druckbereich von 3-20 mmHg (ΔV) ist nur bei den 20 Wochen alten WKY mit - 20% gegenüber altersgleichen SHR signifikant erniedrigt. Bezogen auf das Körpergewicht ist die Compliance im Druckbereich von 3-20 mmHg ($\Delta V/\text{KG}$) in allen Altersgruppen bei den SHR größer (20. Wo. + 85%, 60. Wo. + 71%, 100. Wo. + 48%). Während das $\Delta V/\text{KG}$ bei den WKY im Alter keine signifikante Änderung zeigt, steigt es bei den SHR von der 20. bis zur 100. Woche mit 26% signifikant an. Bezogen auf das Gewicht des linken Ventrikels zeigt die linksventrikuläre Compliance im Druckbereich von 3-20 mmHg bei den WKY keine signifikante Änderung im Altersverlauf. Dagegen nimmt bei den SHR von der 20. bis zur 100. Woche $\Delta V/\text{LV}$ um 37% signifikant ab. Bei den 100 Wochen alten SHR ist $\Delta V/\text{LV}$ um 37% niedriger als bei altersgleichen WKY.

Tab. 12a Linksventrikuläre Hämodynamik nach Volumenbelastung
Pumpreserve

	WKY		SHR		
	20.Wo.	60.Wo.	100.Wo.	20.Wo.	60.Wo. 100.Wo.
$\text{HZV}_{\text{max}}/\text{HZV}$	$1.62 + 0,18^{\&}$	$1,53 + 0,19^{\&}$	$1,18 + 0,15^{\beta}$	$2.50 + 0,20^{\S\&}$	$1,84 + 0,16^{\S\&}$ $1,55 + 0,13^{\S\beta}$
$\text{SV}_{\text{max}}/\text{SV}$	$1,39 + 0,19$	$1,33 + 0,12$	$1,23 + 0,11$	$2,63 + 0,19^{\S\&}$	$1,93 + 0,20^{\S\&}$ $1,49 + 0,18^{\beta}$

p 0,05

§ gegenüber altersgleichen WKY

β gegenüber dem 20 Wo. Kollektiv

& gegenüber dem 100 Wo. Kollektiv

HZV_{max} = maximales Herzzeitvolumen unter Volumenbe-
lastung; HZV = Herzzeitvolumen in Ruhe; SV_{max} =
maximales Schlagvolumen unter Volumenbelastung; SV =
Schlagvolumen in Ruhe;

	WKY		SHR		
	20. Wo.	60. Wo.	20. Wo.	60. Wo.	100. Wo.
K_C	9,7 ± 2,1	7,9 ± 1,5	6,8 ± 0,6 ^{S&}	8,2 ± 1,3 ^ß	10,0 ± 2,0 ^ß
ΔV	226 ± 20 ^{&}	275 ± 76	275 ± 41 ^S	272 ± 48	225 ± 60
$\Delta V/KG$	0,56 ± 0,11	0,52 ± 0,08	1,04 ± 0,13 ^{S&}	0,89 ± 0,12 ^{Sß}	0,77 ± 0,10 ^{Sß}
$\Delta V/LV$	0,35 ± 0,02 (n = 7)	0,36 ± 0,07 (n = 7)	0,38 ± 0,06 ^{&} (n = 7)	0,32 ± 0,05 (n = 7)	0,24 ± 0,03 ^{Sß} (n = 7)

1

1/g

1/mg

P 0,05

§ gegenüber altersgleichen WKY
 ß gegenüber dem 20 Wo. Kollektiv
 & gegenüber dem 100 Wo. Kollektiv

K_C = Modul der linksventrikulären Dehnbarkeit;
 ΔV = Fassungsvermögen des linken Ventrikels im Druck-

bereich von 3 bis 20 mmHg; KG = Körpergewicht;
 LV = Gewicht des linken Ventrikels

5. Besprechung der Ergebnisse

5.1. Linksventrikuläre Funktion, linksventrikuläre Geometrie und myokardiale Kontraktilität bei SHR im Altersverlauf

Der linke Ventrikel der SHR dilatiert mit zunehmender Dauer der arteriellen Druckbelastung. Zugleich nimmt die Funktion des linken Ventrikels kontinuierlich ab (Abb. 5). Zwar kann der dilatierte linke Ventrikel eine normale Auswurfleistung in Ruhe erbringen, unter Belastung jedoch ist sein Pumpvermögen zunehmend eingeschränkt. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen damit frühere Studien, die ebenfalls eine Abnahme der linksventrikulären Funktion der SHR fanden, wenn der linke Ventrikel zu dilatieren begann (9, 69, 71, 72).

Erst unter Belastungsbedingungen wird also die Abnahme der Pumpfunktion der dilatierten linken Ventrikel der SHR offenbar (Abb. 6). Auxotone Funktionsparameter, wie AF oder MNSER zeigen zwar schon zu Beginn der linksventrikulären Dilatation eine Einschränkung der linksventrikulären Funktion auch in Ruhe an, die basale Pumpfunktion des linken Ventrikels bleibt bei den SHR jedoch bis zur 100. Woche unverändert (Tab. 4). Auch am Patienten mit druckinduzierter Myokardhypertrophie konnten ähnliche Befunde erhoben werden. Kardial dekompensierte Patienten hatten ein um 15% niedrigeres HZV/KG im Vergleich zu kardial gesunden, während die AF um 44% und MNSER sogar um 52% erniedrigt waren (93). In einer anderen klinischen Studie war die Differenzierung von kardial kompensierten und dekompensierten Patienten anhand des Herzindexes nur nach kardiovaskulären Stresstests möglich (49). Wie die enge Korrelation von AF, bzw. MNSER mit dem maximalen Pumpvermögen nach Volumenbelastung zeigt (Abb. 6,7), sind AF und MNSER unter Ruhebedingungen sensitivere Indexe der linksventrikulären Funktion, als der Herzindex in Ruhe.

Die Volumenzunahme infolge der linksventrikulären Dilatation

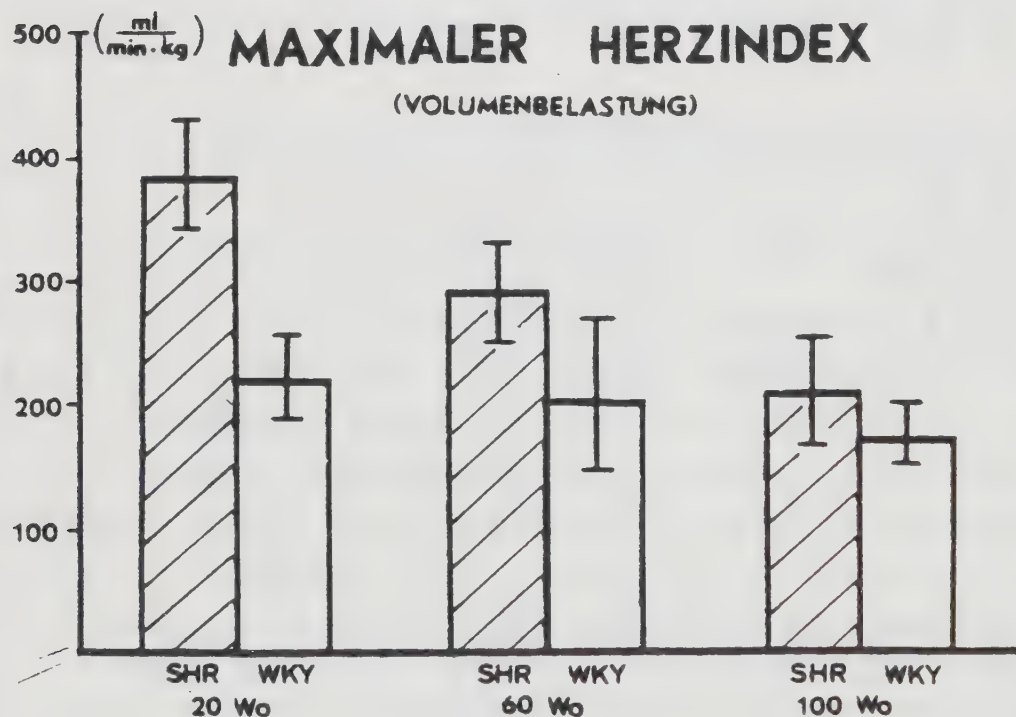
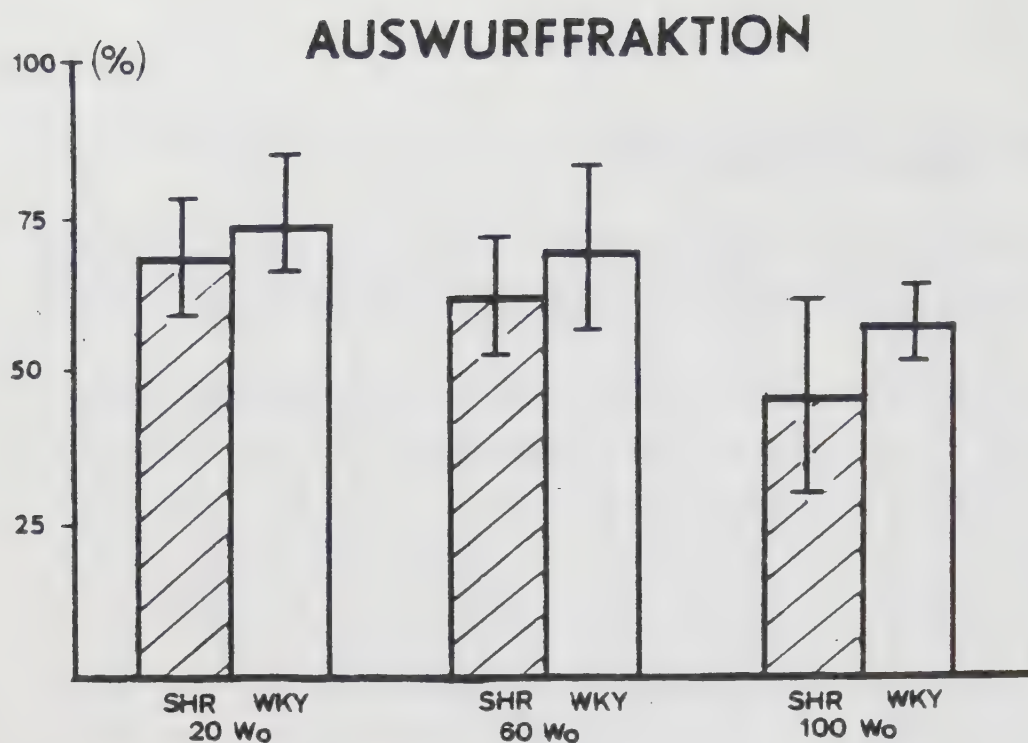


Abb. 5 Der maximale Herzindex unter Volumenbelastung nimmt ebenso wie die Auswurffraktion bei SHR und WKY mit zunehmendem Alter ab.

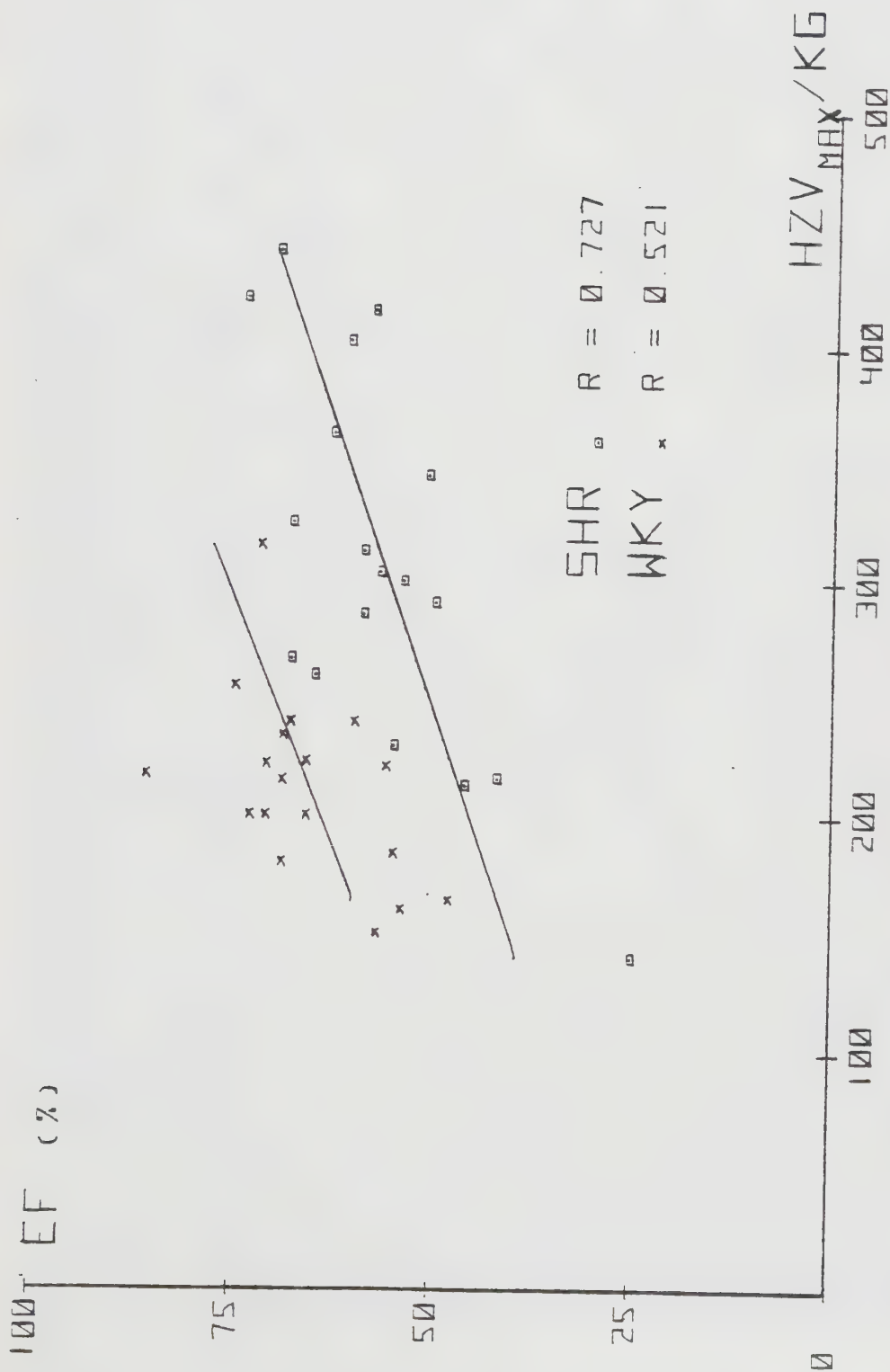


Abb. 6 Korrelationen zwischen der Auswurfraction (EF) und dem maximalen Herzindex unter Volumenbelastung (HZV_{max}/KG)

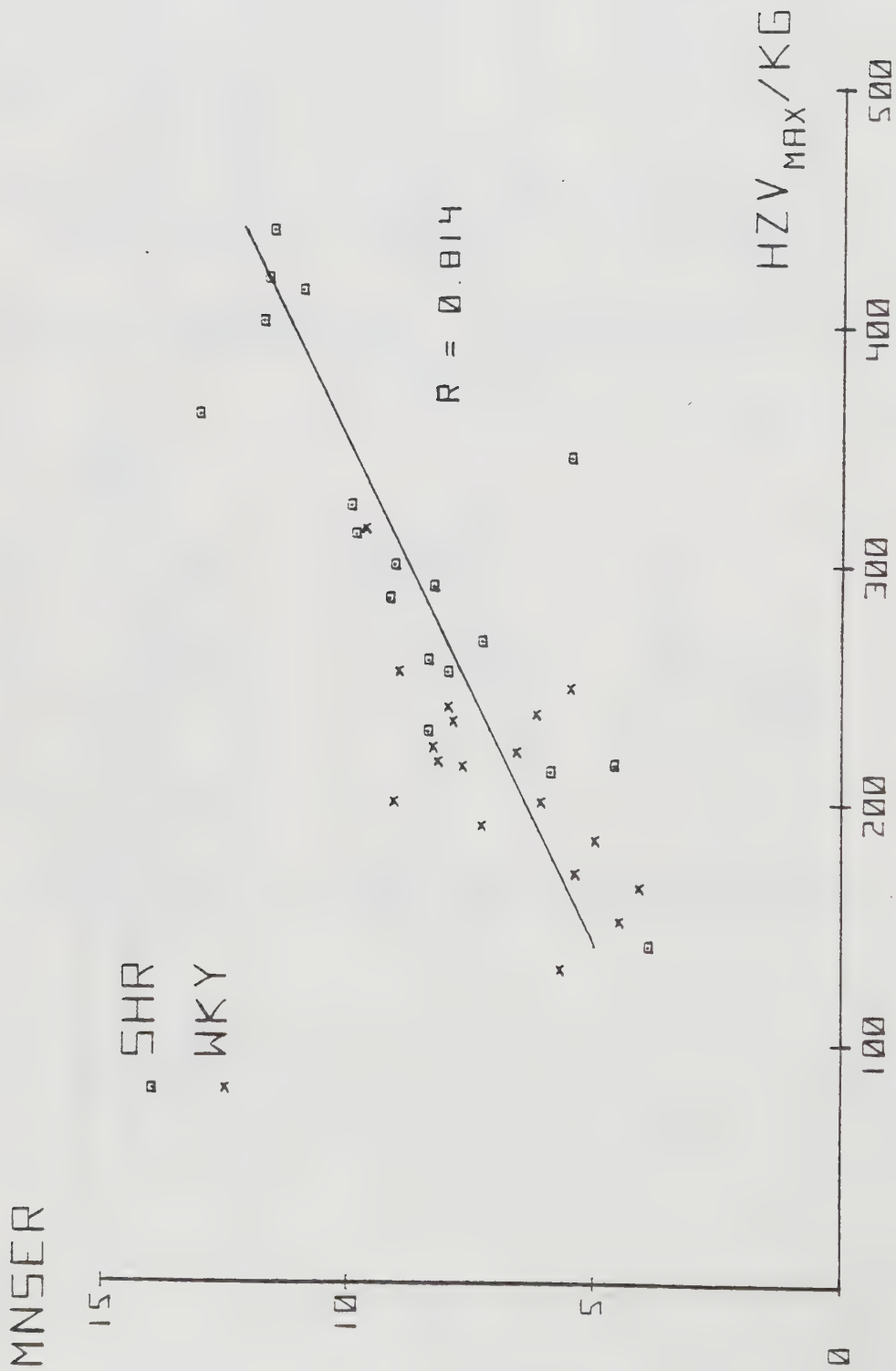


Abb. 7 Korrelation zwischen der auf die Auswurfzeit bezogenen Auswurfraction (MNSER) und dem maximalen Herzindex unter Volumenbelastung (HZV_{max}/KG)

geht auch mit einer Erhöhung des P_{LVED} , bzw. des T_{LVED} einher (Tab. 3). Dies spricht dafür, daß die Vordehnung des linken Ventrikels bei den SHR mit zunehmender Dilatation ansteigt und die myokardiale Kontraktilität nach dem Frank-Straub-Starling Mechanismus zunimmt. Bei primär verminderter myokardialer Kontraktilität könnte die linksventrikuläre Dilatation somit einen sekundären Mechanismus darstellen, der über eine Vorlasterhöhung die myokardiale Funktion kompensiert und eine normale linksventrikuläre Auswurfleistung aufrechterhält, solange der linke Ventrikel nicht belastet wird. Die dilatationsbedingte preload-Erhöhung hätte weiter zur Folge, daß die Vorlastreserve, und damit die Kontraktilitätsreserve des linken Ventrikels, abnimmt. Unter Belastungsbedingungen wäre der dilatierte linke Ventrikel zunehmend weniger in der Lage, seine Auswurfleistung adäquat zu steigern.

Es ist jedoch umstritten, ob die chronische Volumenzunahme als Folge der Dilatation des linken Ventrikels, ebenso wie eine akute Volumenzunahme, mit einer Erhöhung des preloads einhergeht. Das P_{LVED} ist eine komplexe Größe, die außer von den myokardialen Dehnungseigenschaften und damit der Steifigkeit des myokardialen Bindegewebes unter anderem auch von der linksventrikulären Geometrie, der Perikardsteifigkeit, dem Pleuradruck und der Interaktion beider Ventrikel beeinflusst wird (35-37, 39). Eine genaue Quantifizierung der diastolischen Vordehnung dürfte nur durch eine Bestimmung der Sarkomerlänge möglich sein, die im vorliegenden Versuch jedoch nicht gemessen wurde. Zumindest bei chronisch volumenbelasteten und dilatierten, linken Ventrikeln von Hunden ist die Sarkomerlänge nicht vergrößert (77). Linzbach zeigte, daß der Dilatation des linken Ventrikels eine Gefügedilatation zugrundeliegt. Durch Neuordnung der myokardialen Muskelzellen verringert sich die Anzahl der Muskellagen im hypertrophierten linken Ventrikel, wenn er zu dilatieren beginnt. In seinen pathoanatomischen Untersuchungen fand Linzbach keine Korrelation

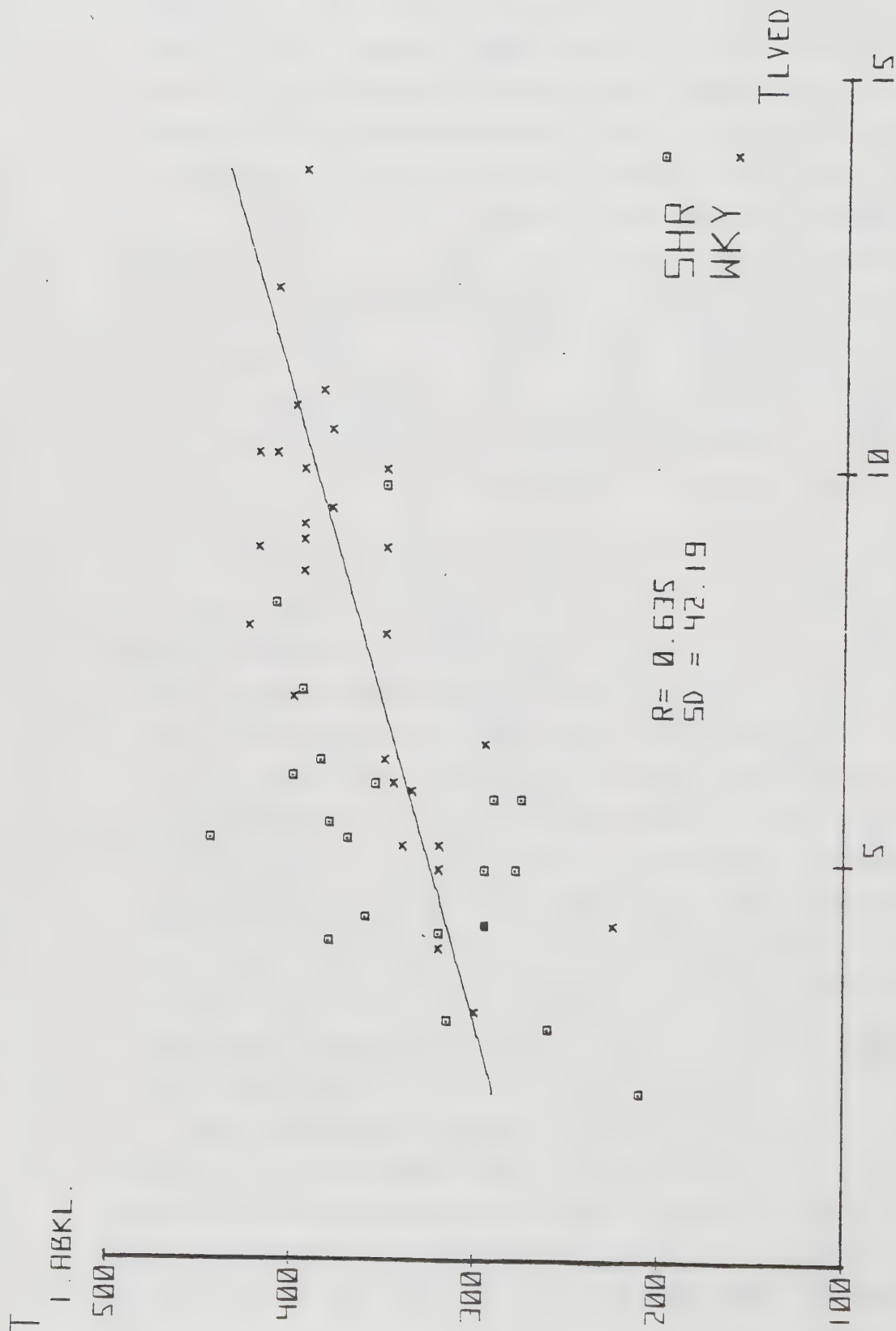


Abb. 8 Korrelation zwischen der enddiastolischen Wandspannung im linken Ventrikel (T_{LVED}) und der maximalen systolischen Wandspannung der selben Herzaktion unter vollständiger Aortenabklemmung (T_1 , Abkl.).

zwischen der Sarkomerlänge und dem intraventrikulärem Volumen post mortem (51). Im vorliegenden Versuch spricht die Tatsache, daß mit Anstieg von T_{LVED} im dilatierten Ventrikel auch die isovolumetrische Kraftentwicklung unmittelbar nach vollständiger Aortenabklemmung ansteigt, eher dafür, daß das preload im dilatierten, linken Ventrikel der SHR tatsächlich erhöht ist, jedoch nicht dafür, daß eine primär herabgesetzte myokardiale Kontraktilität durch die Dilatation des linken Ventrikels kompensiert werden müßte (Abb. 8).

Eine verminderte myokardiale Kontraktilität als Ursache der linksventrikulären Dilatation ist auch anhand der myokardialen Kontraktilitätsparameter bei den SHR nicht eindeutig faßbar. Im Gegensatz zu anderen experimentellen Hochdruckmodellen, wie Goldblattratten (1, 42), Pulmonal- (37, 91) und Aortenkonstriktion (3, 42), bei denen schon früh nach Einsetzen der Druckbelastung eine Abnahme der myokardialen Kontraktilität nachgewiesen werden kann, scheint die myokardiale Kontraktilität bei den SHR noch in der 60. Lebenswoche weitgehend unverändert zu sein (10, 38, 54). Zu diesem Zeitpunkt ist bei den SHR jedoch bereits eine Dilatation des linken Ventrikels nachweisbar. Auch deuten die in diesen Arbeiten gemessenen Kontraktilitätsparameter nicht auf eine hochgradig eingeschränkte myokardiale Kontraktilität der dilatierten linken Ventrikel der SHR hin. Das dp/dt_{max} nimmt zwar von der 20. bis zur 100. Woche um 37% zu, jedoch ist dieser Parameter nur ein indirektes Maß der myokardialen Kontraktilität. Er wird wesentlich von Veränderungen der Masse-Volumen Relation oder der Herzfrequenz beeinflusst (53). $dp/dt_{max}/IP$ nimmt dagegen nur gering und nicht signifikant mit zunehmendem Alter bei den SHR ab. Ebenso scheint auch die Fähigkeit des Myokards Wandspannung zu erzeugen mit zunehmendem Alter und linksventrikulärer Dilatation nicht vermindert zu sein, da T_{max} von der 20. bis zur 100. Woche nicht signifikant eingeschränkt ist. Die myokardialen Kontraktilitätsparameter deuten also auf eine weitgehend unverminderte Kontraktilität des Myokards

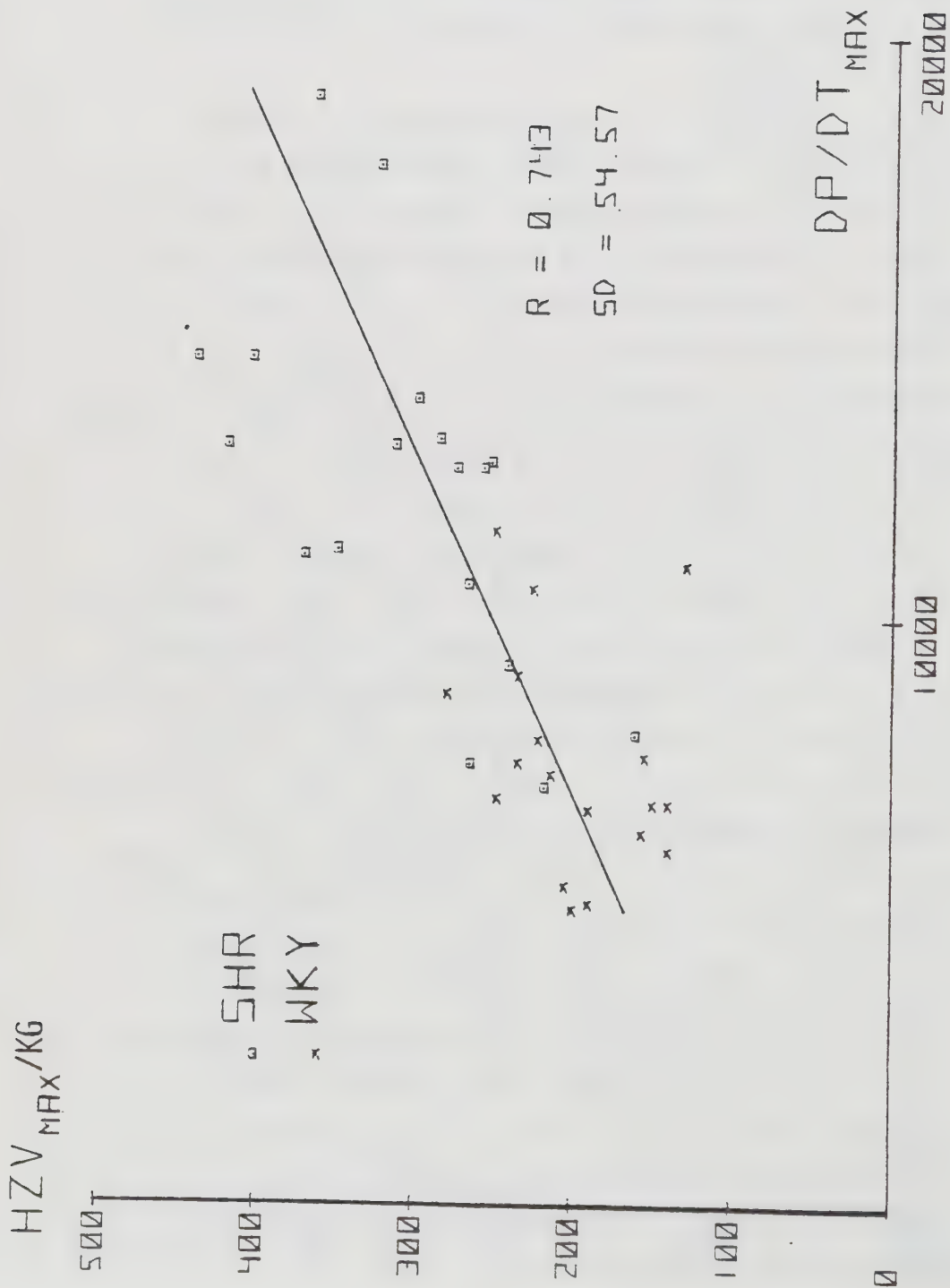


Abb.9 Korrelation zwischen dem maximalen Herzindex unter Volumenbelastung (HZV_{MAX}/KG) und der maximalen Druckanstieggeschwindigkeit in linken Ventrikel (dp/dt_{max})

der SHR hin. Mit Ausnahme von $dp/dt_{\max}$ erlauben sie auch keine Rückschlüsse auf die linksventrikuläre Funktion der SHR (Abb. 9).

Möglicherweise wird jedoch die Einschränkung der myokardialen Kontraktilität erst unter Belastungsbedingungen offenbar. Tarazi vertritt die Hypothese (82,99), daß der druckbelastete linke Ventrikel vermindert auf körpereigene Katecholamine anspricht und deshalb unter Belastung die myokardiale Kontraktilität nicht entsprechend gesteigert werden kann. Eine adäquate Funktion des linken Ventrikels müßte deshalb vermehrt über den preload-Mechanismus aufrechterhalten werden. Unterstützt wird diese Theorie dadurch, daß bei SHR (68, 70, 82) und auch bei anderen experimentellen Hochdruckmodellen (61) gefunden wurde, daß die Ansprechbarkeit des druckbelasteten Myokards auf von außen applizierte Katecholamine vermindert ist. Diese Befunde werden durch die vorliegende Arbeit bestätigt, denn erst eine vierfach höhere Noradrenalinosis steigerte $P_{\text{syst.}}$, $dp/dt_{\max}$ und die Herzfrequenz bei den SHR im selben prozentualen Ausmaß wie bei den jungen WKY (Abb. 3a). Auch auf andere Katecholamine als Noradrenalin ist die Ansprechbarkeit des Myokards bei den SHR herabgesetzt. Dabei konnte am Vorhofmyokard gezeigt werden, daß die Katecholamine umso geringer ansprechen, je höher ihre betaadrenerge Potenz ist (23). Diese verminderte Ansprechbarkeit auf betaadrenerge Substanzen kann bei SHR, aber auch bei DOCA- oder Goldblattratten, auf eine verminderte Anzahl von Betarezeptoren zurückgeführt werden. Die Rezeptoren selbst sind in ihrer Ansprechbarkeit nicht verändert (23, 111).

Es wird jedoch bezweifelt, ob die arterielle Druckbelastung bei den SHR tatsächlich der auslösende Faktor für die verminderte betaadrenerge Ansprechbarkeit des Myokards der SHR ist. Schon in der prähypertensiven Phase ist nämlich bei den SHR die Zahl der Betarezeptoren vermindert (50). Die Ansprechbarkeit des Myokards auf exogen zugeführte Katecholamine scheint auch weitgehend unabhängig von der Dauer der arteriellen Druckbelastung bei den SHR zu sein. Im Alter von 100 Wochen stieg $P_{\text{syst.}}$, $dp/dt_{\max}$ und die Herzfrequenz unter Noradrenalin

eher stärker an, als bei den 20 Wochen alten SHR. Ob bei den SHR zwischen der verminderten myokardialen Ansprechbarkeit auf körpereigene Katecholamine und der Dilatation des linken Ventrikels tatsächlich ein kausaler Zusammenhang besteht, kann endgültig noch nicht beantwortet werden.

Eine Erhöhung des preloads durch linksventrikuläre Dilatation läßt sich anhand der preload-Parameter P_{LVED} und T_{LVED} nicht sicher beurteilen. Dagegen ist nachweisbar, daß bei fortgesetzter Druckbelastung die Dilatation des linken Ventrikels eine Erhöhung des afterloads bei den SHR bedeutet. In vivo entspricht nämlich das afterload der systolischen Wandspannung und kann mathematisch zumindest annähernd erfaßt werden (111, 112). Nach der Beziehung von LaPlace ist die Wandspannung direkt proportional dem intraventrikulären Druck und indirekt proportional dem Verhältnis aus Wanddicke und Innenradius. Bei konstanter Ventrikelform führt also eine Erhöhung des intraventrikulären Drucks oder des EDV zu einer Steigerung der Nachlast, wenn nicht die Ventrikelwand entsprechend an Dicke zunimmt.

Strauer (94-96) und Grossman (34) fanden in ihren Studien an Hochdruckpatienten, daß die systolische Wandspannung eine wichtige Determinante für die linksventrikuläre Funktion darstellt. Bei druckbelasteten, linken Ventrikeln ging in der Regel eine erhöhte Wandspannung mit einer Abnahme der Auswurf-fraktion und klinischen Zeichen der Dekompensation einher. Weiter fand sich eine lineare Beziehung zwischen der systolischen Wandspannung und dem myokardialen Sauerstoffverbrauch pro Gewichtseinheit Myokard. Selbst extrem hypertrophierte, linke Ventrikel wiesen eine normale Auswurf-fraktion und einen normalen Sauerstoffverbrauch auf, solange die Wandspannung nicht erhöht war. Erst mit Dilatation des linken Ventrikels stiegen Wandspannung und myokardialer Sauerstoffverbrauch an, und der linke Ventrikel dekompensierte. Da also die Nachlast der druckbelasteten Ventrikel nicht ansteigt und die Funktion des linken Ventrikels solange nicht abnimmt, wie die arterielle Druckbelastung durch Myokardzuwachs kompensiert wird, kann die linksventrikuläre

Hypertrophie als ein Mechanismus betrachtet werden, der dem druckbelasteten, linken Ventrikel eine normale Funktion bewahrt.

In Übereinstimmung mit klinischen Befunden ist auch bei den SHR die Pumpfunktion des linken Ventrikels mit der Nachlast, abgeschätzt durch $T_{\text{syst.}}$, korreliert. Mit Zunahme von $T_{\text{syst.}}$ nimmt AF, MNSE und $HZV_{\text{max}}/\text{KG}$ ab (Abb. 10,11,12). Die arterielle Druckbelastung führt bei den 20 Wochen alten SHR zu keiner Einschränkung der linksventrikulären Funktion, da durch Hypertrophie des Myokards die systolische Wandspannung normalisiert und die ventrikuläre Belastung kompensiert wird. Die Hypertrophie manifestiert sich in einer gegenüber gleichaltrigen WKY erhöhten M/V Relation, LV/KG und LV/RV (Tab. 1). Es wird jedoch bezweifelt, daß die arterielle Druckbelastung der einzige Stimulus für die Myokardhypertrophie bei den SHR ist (21). Bereits in der prähypertensiven Phase ist das myokardiale Wachstum gesteigert (36). Genetische Studien zeigten nur eine lose Korrelation zwischen Blutdruck und Myokardmasse (98). Das zum Teil überschießende Myokardwachstum bei den SHR kann dabei nicht nur auf den trophischen Einfluß eines gesteigerten Sympathikotonus zurückgeführt werden. Nach immunologischer Sympathektomie war das linksventrikuläre Gewicht bei den SHR trotz normaler Blutdrucke gegenüber dem normotonen Ratten erhöht (17). Wenn auch nicht die einzige, so spielt der arterielle Blutdruck doch eine wesentliche Rolle für Entwicklung und Ausmaß der Myokardhypertrophie bei den SHR. Durch Normalisierung des Blutdruckes durch verschiedene Antihypertensiva war die Prävention und sogar die Regression der linksventrikulären Hypertrophie bei den SHR möglich (60, 84, 109). Folkow nimmt bei den SHR eine starke genetische Disposition zum Myokardwachstum an, die einerseits eine adäquate myokardiale Reaktion auf Belastungen des linken Ventrikels erlaubt, andererseits auch zu überschießendem Wachstum auf unspezifische Reize hin führen kann (20).

Solange die arterielle Druckbelastung durch Hypertrophie des linken Ventrikels kompensiert wird und die systolische

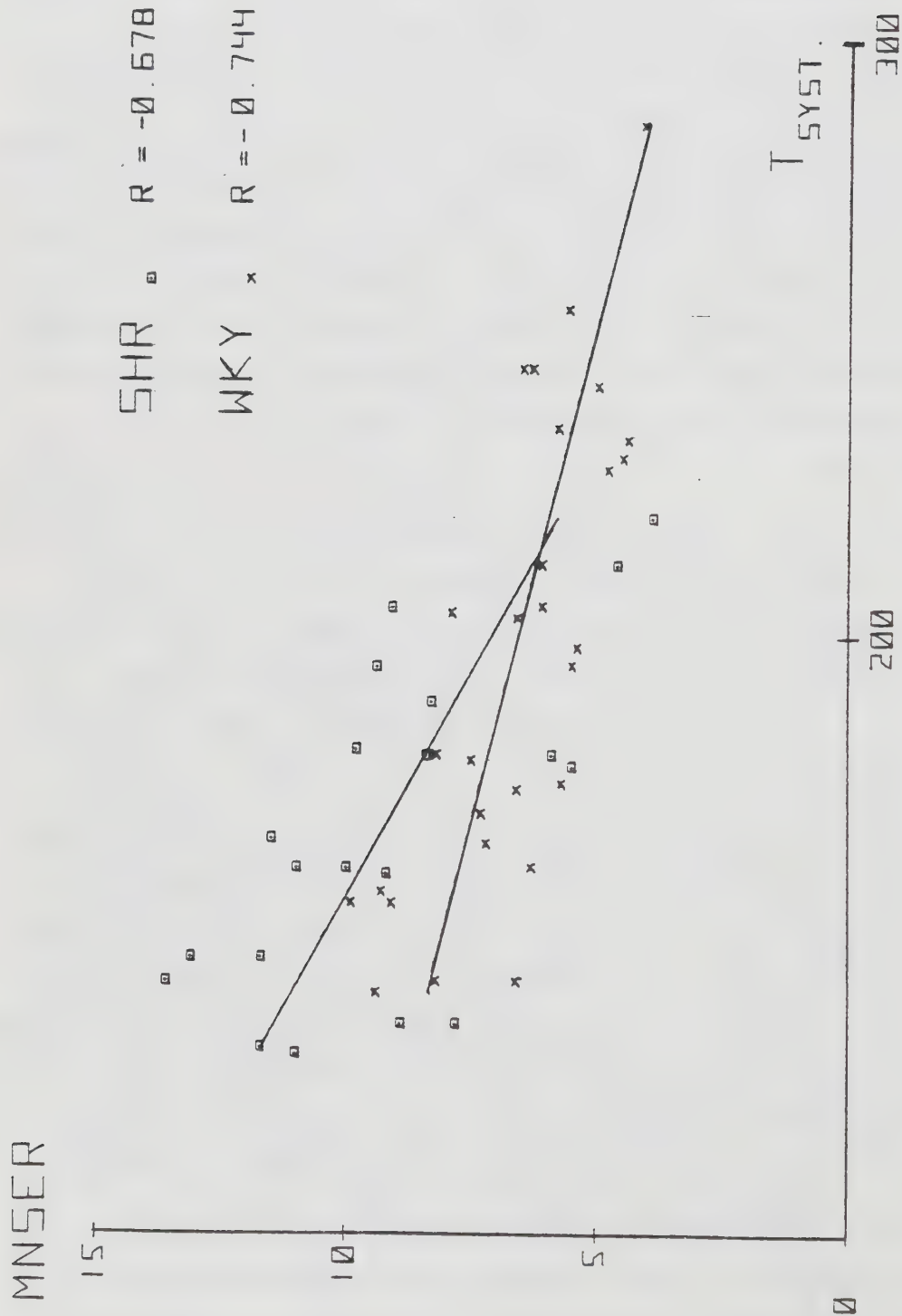


Abb. 10 Korrelation zwischen der auf die Auswurfzeit bezogenen Auswurfraction (MNSER) und der systolischen Spitzenwandspannung (T_{syst}). Beachte, daß bei gleichem Wandspannungsanstieg das MNSER bei den SHR stärker eingeschränkt ist als bei den WKY.

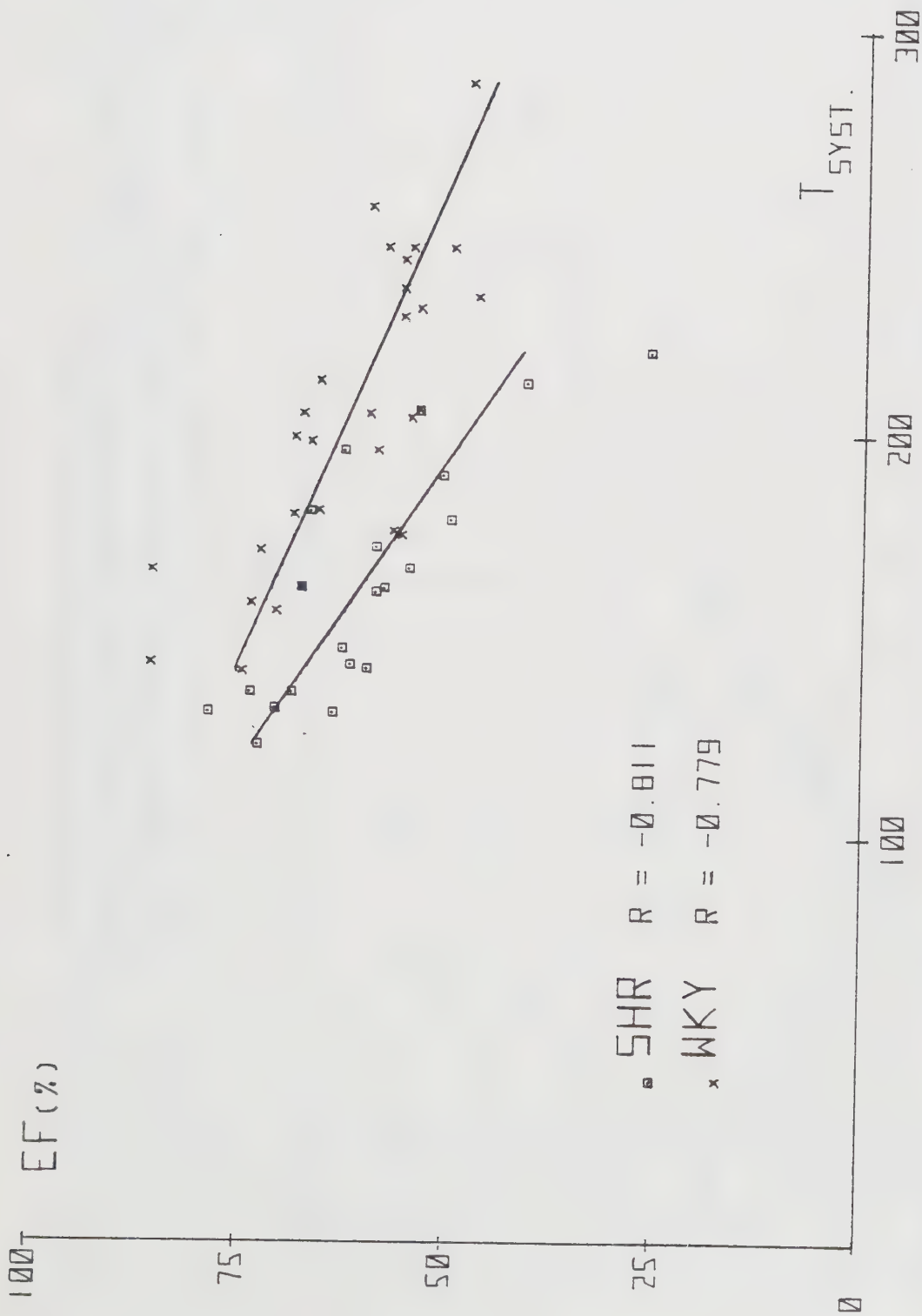


Abb. 11 Korrelation zwischen der Auswurfraction (EF) und der systolischen Spitzen-
wandspannung ($T_{syst.}$). Beachte, daß bei einem gleichen Wandspannungsanstieg
die Auswurfraction der SHR stärker abnimmt als die der WKY

HZV_{MAX}/KG

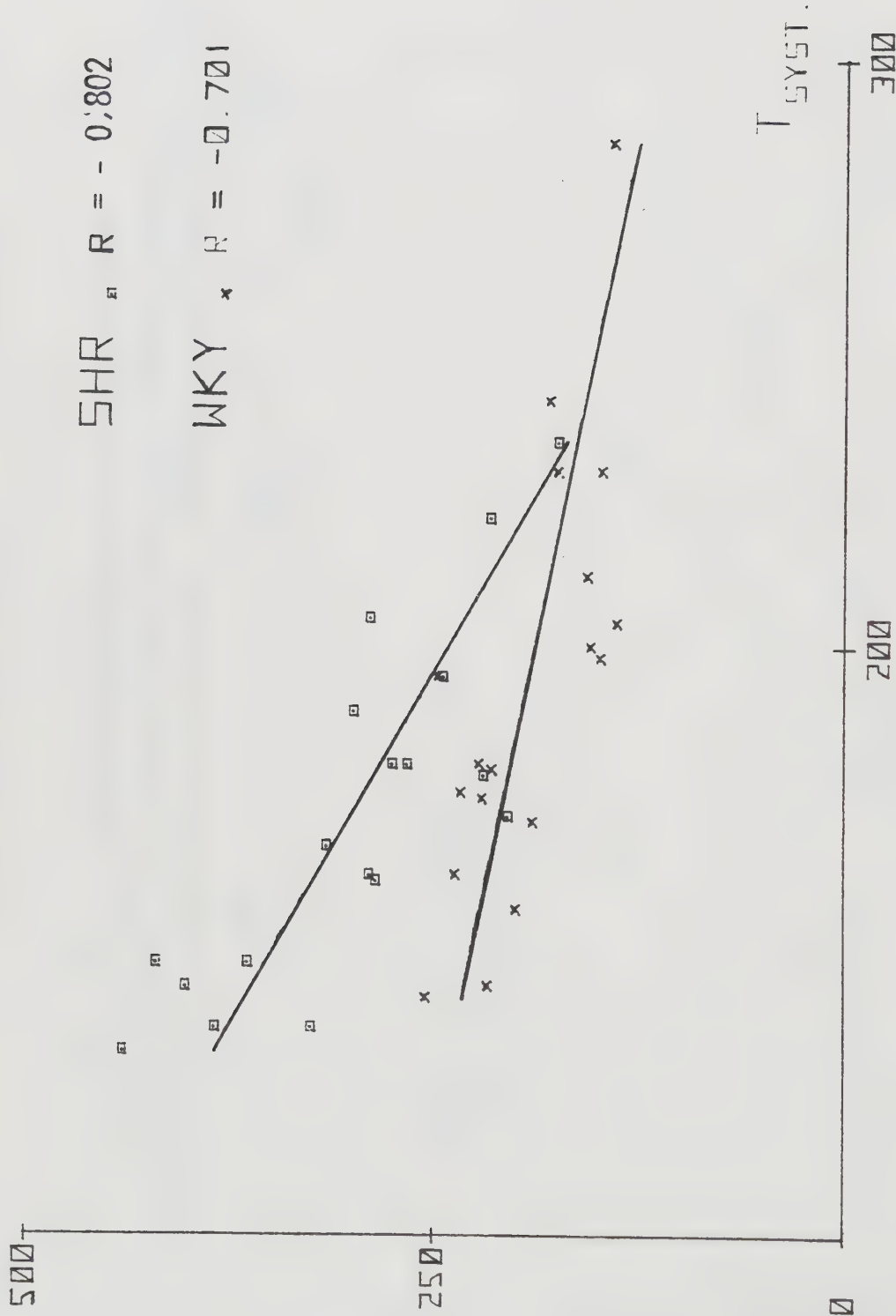


Abb. 12

Korrelation zwischen dem maximalen Herzindex (HZV/KG) und der systolischen Spitzenwandspannung in Ruhe ($T_{syst.}$). Beachte, daß bei gleichem Wandspannungsanstieg der maximale Herzindex bei den SHR stärker abnimmt als bei den WKY.

Wandspannung nicht ansteigt, kommt es, wie schon gezeigt, zu keiner Abnahme der linksventrikulären Funktion bei den SHR. Erst wenn der linke Ventrikel zu dilatieren beginnt, steigt die systolische Wandspannung an und die Auswurf-fraktion nimmt ab. Zwar hypertrophiert das Myokard der SHR auch, wenn der linke Ventrikel dilatiert, jedoch nicht ausreichend, um die durch die Dilatation entstehende Volumenbelastung zu kompensieren. Das d/r Verhältnis nimmt ab und bei fortgesetzter Druckbelastung steigt somit $T_{\text{syst.}}$ an. Zwar kann der dilatierte linke Ventrikel auch gegen ein erhöhtes afterload trotz verminderter Auswurf-fraktion eine normale Auswurfleistung erbringen, unter Volumenbelastung wird jedoch die Funktionseinschränkung des linken Ventrikels offenbar. Die Kontraktilität des linken Ventrikels wird wesentlich von der Fähigkeit des Myokards bestimmt, Wandspannung aufzubauen und gegen einen Widerstand aufrechtzuerhalten. Deshalb führt eine Erhöhung des afterloads, d.h. eine Erhöhung der Kraft, gegen die sich das Myokard während der Systole verkürzen muß, zu einer Einschränkung der Kontraktilitätsreserve. Der dilatierte Ventrikel ist unter Belastungsbedingungen deshalb nicht mehr in der Lage, seine Leistung adäquat zu steigern. Dieser Zusammenhang zwischen Kontraktilitätsreserve und linksventrikulärer Funktionsreserve wird durch Abb. 13 verdeutlicht. Als Parameter der Kontraktilitätsreserve dient dabei die Wandspannungsreserve $T_{\text{max}}/T_{\text{syst.}}$. T_{max} , die maximale, unter vollständiger Aortenabklemmung entwickelte systolische Wandspannung, stellt ein Maß für die maximale Kontraktionskraft des Myokards dar. $T_{\text{syst.}}$ spiegelt die Belastung wider, die der kontraktile Apparat während der Kontraktion überwinden muß. Zu einer Einschränkung der Wandspannungsreserve kommt es, wenn entweder das afterload ansteigt oder die Fähigkeit des Myokards, systolisch Wandspannung aufzubauen, abnimmt. Mit Einschränkung der Wandspannungsreserve ist auch die Fähigkeit des linken Ventrikels eingeschränkt, die systolische Auswurfleistung zu steigern (Abb. 13).

Somit wird deutlich, daß die Dilatation des linken Ventrikels

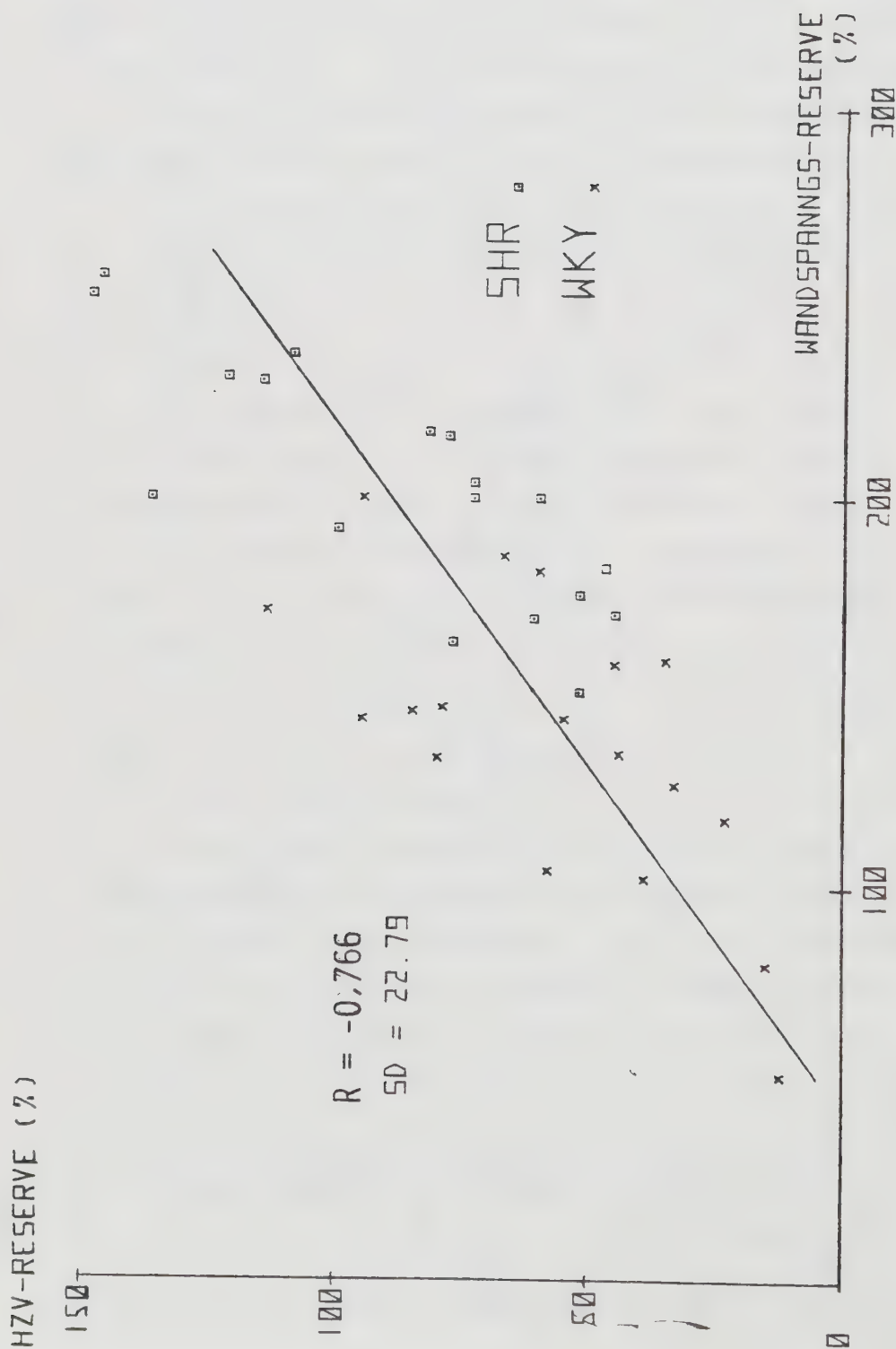


Abb.13 Korrelation zwischen der prozentualen Steigerung des Herzzeitvolumens unter Volumenbelastung (HZV-Reserve) und der Wandspannungsreserve ($T_{\max}/T_{\text{syst.}}$); $T_{\text{syst.}}$ = systolische Spitzenwandspannung; $T_{\max}$ = maximale systolische Wandspannung unter vollständiger Aortenokklusion;

selbst durch die veränderte, linksventrikuläre Geometrie eine Belastung des linken Ventrikels darstellt, die progressiv zu einer Verschlechterung der linksventrikulären Funktion führen kann, ohne daß die myokardiale Kontraktilität wesentlich eingeschränkt sein muß. Im Falle der SHR beruht die Abnahme der Wandspannungsreserve weniger auf einer verminderten kontraktilen myokardialen Funktion, als vielmehr auf der durch linksventrikuläre Dilatation bedingte afterload-Erhöhung.

5.2. Linksventrikuläre Funktion, linksventrikuläre Geometrie und myokardiale Kontraktilität im Altersverlauf bei WKY

Auch bei den WKY nimmt im Alter die linksventrikuläre Funktion ab. Jedoch manifestiert sich die Funktionseinschränkung des linken Ventrikels bei den WKY erst spät und ist geringer ausgeprägt als bei den SHR. Bis zur 60. Woche ist das HZV_{max} nämlich nicht signifikant erniedrigt und auch bis zur 80. Woche wurde über eine normale linksventrikuläre Funktion berichtet (9). In einer früheren Studie nahm die Pumpleistung des linken Ventrikels bei den WKY unter Volumenbelastung um 15% von der 25. bis zur 110. Woche ab (48). Im vorliegenden Experiment ging sie von der 20. bis zur 100. Woche um 25% zurück. Auch bei den WKY geht die Abnahme der linksventrikulären Funktion mit einer Dilatation des linken Ventrikels und einer Erhöhung des afterloads einher. Mit Anstieg der systolischen Wandspannung nimmt die Auswurffraktion, MNSER und das HZV_{max}/KG kontinuierlich ab (Abb. 11,12,13).

Eine verminderte myokardiale Kontraktilität läßt sich bei den WKY ebenso wenig erfassen wie bei den SHR. dp/dt_{max} und $dp/dt_{max}/IP$ nahm im Alter nicht ab, T_{max} sogar signifikant zu (Tab. 5). Versuche am isolierten Papillarmuskel erlauben wegen ihrer Widersprüchlichkeit ebenfalls keine sichere Aussage über den Altersverlauf der myokardialen Kontraktilität bei normotonen Ratten (3, 11, 27, 38, 46, 47, 94). Im allgemeinen scheinen jedoch die isometrischen Kontraktilitätsparameter (P_0 , dT/dt) im Alter unverändert zu sein.

Eine verminderte Ansprechbarkeit des Myokards auf körpereigene Katecholamine kann auch bei den WKY als mögliche Ursache einer verminderten myokardialen Kontraktilitätsreserve nicht ausgeschlossen werden. Mit zunehmendem Alter der WKY ist auch der Anstieg von $P_{\text{syst.}}$ unter Noradrenalin geringer. Dies beruht wahrscheinlich auf einem altersbedingt verminderten Kalzium-Release im sarkoplasmatischen Retikulum (22, 46).

Nicht nur bei den WKY wurde eine Dilatation des linken Ventrikels mit zunehmendem Alter beobachtet. Auch in Untersuchungen an Wistar-Ratten des Gerontology Research Center, Baltimore, Maryland, nahm das EDV vom 6. bis zum 24. Monat um 30% zu (48, 85). Die Untersucher fanden ebenfalls parallel zur Dilatation des linken Ventrikels eine Einschränkung der Ventrikelfunktion. Die Ergebnisse hämodynamischer Untersuchungen über Altersveränderungen am Herzen normotoner Ratten sind jedoch widersprüchlich. Andere Untersucher konnten bei WKY bis zur 100. Woche weder eine Abnahme der linksventrikulären Funktion, noch eine Zunahme des EDV nachweisen (71). Neben genetischen Unterschieden bei den untersuchten Ratten könnten unterschiedliche Techniken in der Bestimmung des EDV diese Diskrepanzen erklären. So wurde in der genannten Untersuchung die passive Druck-Volumenbeziehung nach Kardiooplegie mit KCl durchgeführt. Nach Untersuchungen in unserem Labor kann mit KCl die Entwicklung des rigor mortis nur unvollständig und für kurze Zeit verhindert werden. Für die Bestimmung des EDV anhand passiver Druck-Volumenbeziehungen scheint eine Kardiooplegie mit Adenosin besser geeignet zu sein, als die mit KCl (Abb. 3).

Eine endgültige Beurteilung der physiologischen Altersveränderungen am normotonen Rattenherz ist angesichts der Vielzahl genetischer Varianten und der unterschiedlichen, experimentellen Techniken bislang nicht möglich. Obwohl also nicht auszuschließen ist, daß bei den WKY eine Kardiomyopathie vorliegt, erscheint es durchaus möglich, daß Dilatation und Funktionsabnahme des linken Ventrikels

bei den WKY Ausdruck allgemeiner, kardialer Alterungsprozesse sind. Hierfür spricht, daß die kardialen Veränderungen bei den WKY erst in hohem Alter auftreten, auch bei genetisch anders determinierten, normotonen Ratten nachweisbar sind und nicht mit einer offensichtlich verminderten, myokardialen Kontraktilität einhergehen. Es ist also nicht auszuschließen, daß linksventrikuläre Dilatation und Funktionsabnahme auch bei den SHR, zumindest teilweise, Folgen eines normalen Alterungsprozesses sind. Daher müssen die Auswirkungen der langdauernden, arteriellen Druckbelastung und der linksventrikuläre Hypertrophie auf Funktion und Geometrie des linken Ventrikels der SHR vom Einfluß des Alterns differenziert werden.

5.3. Differenzierung von altersbedingten und druckinduzierten Veränderungen der linksventrikulären Funktion, linksventrikulären Geometrie und myokardialer Kontraktilität bei SHR

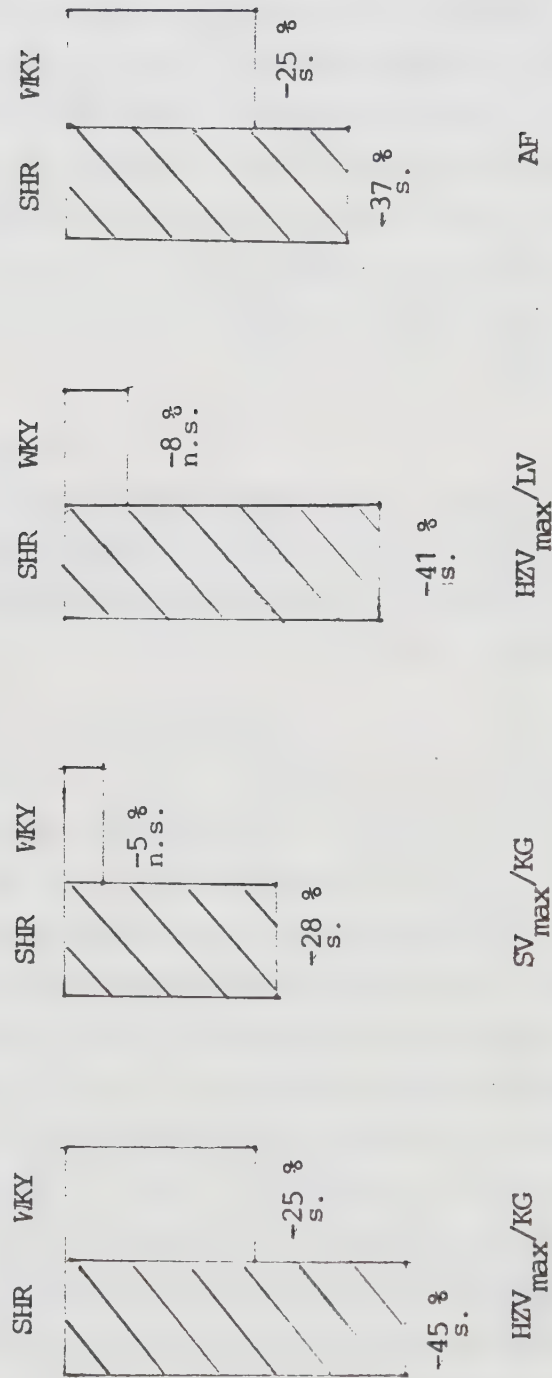
Unterschiedlich ist bei den SHR und WKY das Ausmaß der Funktionseinschränkung im Alter (Abb. 14). Das anfangs gegenüber den WKY gesteigerte, maximale Pumpvermögen nimmt bei den SHR fast doppelt so stark ab, wie bei den WKY. Bezogen auf das Gewicht des linken Ventrikels ist das maximale Herzzeitvolumen der SHR nur in der 20. Woche normal und nimmt bis zur 100. Woche um etwa 50% ab, während die WKY ihre Auswurfleistung pro LV beibehalten können (Tab. 12). Unter der arteriellen Druckbelastung scheint sich also die anfangs normale bis gesteigerte linksventrikuläre Funktion der SHR schneller zu verschlechtern, als dies nach dem normotonen Altersverlauf zu erwarten wäre.

Auch ist die Dilatation des linken Ventrikels unter der arteriellen Hypertonie bei den SHR stärker ausgeprägt als bei den WKY (Abb. 15). Man könnte daher vermuten, daß die linksventrikuläre Funktion der SHR deshalb mehr eingeschränkt ist, als bei den WKY, weil infolge der stärkeren Volumenzunahme auch die Nachlast zusätzlich erhöht ist.

Abb.14

Parameter der linksventrikulären Funktion :

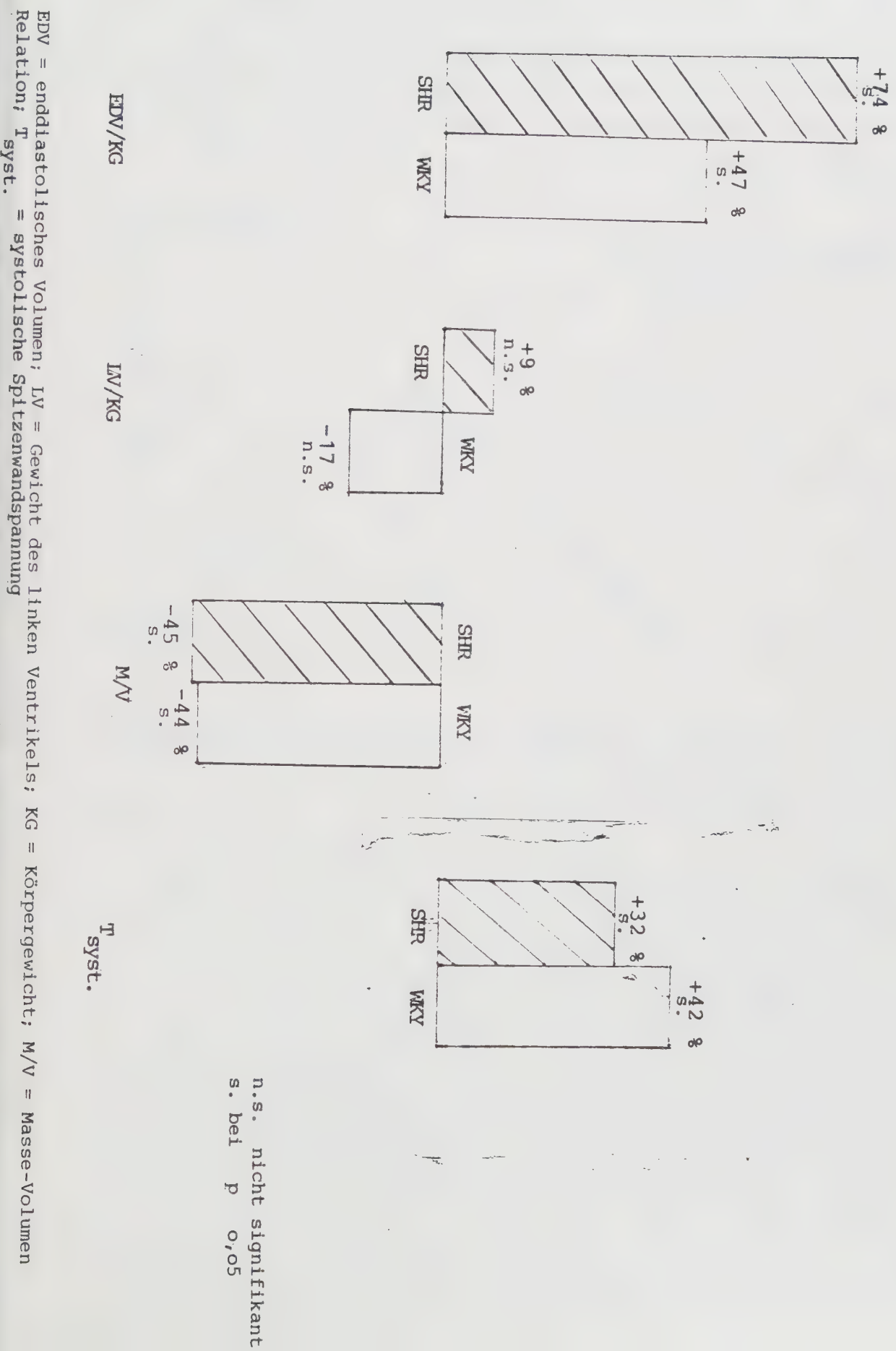
Veränderungen von der 2o.Wo. bis zur 1oo.Wo. bei SHR und WKY



HZV_{max} = maximales Herzzeitvolumen unter Volumenbelastung; SV_{max} = maximales Schlagvolumen unter Volumenbelastung; KG = Körpergewicht; LV = Gewicht des linken Ventrikels; AF = Auswurfraction

n.s. nicht signifikant
s. bei p 0.05

Abb. 15 Enddiastolisches Volumen, Gewicht des linken Ventrikels, Masse-Volumen Relation und systolische Wandspannung



Der linke Ventrikel der SHR hypertrophiert allerdings auch dann noch, wenn der linke Ventrikel der SHR bereits dilatiert. Bei den SHR wird also die infolge der Dilatation des linken Ventrikels auftretende Volumenbelastung zumindest teilweise durch Hypertrophie des linken Ventrikels kompensiert. Dies ist bei den WKY nicht der Fall. Bei den WKY nimmt das Gewicht des linken Ventrikels im Alter eher ab. Dies hat zur Folge, daß die Masse-Volumen Relation bei SHR und WKY von der 20. bis zur 100. Woche um denselben Betrag abnimmt (Abb. 15). Bei weitgehend unveränderter Druckbelastung nimmt auch das afterload bei den SHR daher auch nicht stärker zu als bei den WKY. Daß sich die linksventrikuläre Funktion bei den SHR schneller verschlechtert, als bei den WKY, kann also nicht auf die ventrikuläre Nachlast zurückgeführt werden. Dafür spricht auch, daß mit Ansteigen der Nachlast die Auswurffraktion, der maximale Herzindex und MNSER bei den SHR stärker abnehmen als bei den WKY (Abb. 10,11,12). Mit zunehmendem Alter, bzw. Dauer der arteriellen Hypertonie beeinflussen also auch Veränderungen anderer Faktoren als des afterloads das linksventrikuläre Pumpvermögen von SHR und WKY.

Experimente am isolierten papillaren Muskel deuten darauf hin, daß nach der 60. Lebenswoche die myokardiale Kontraktilität bei den SHR gegenüber den WKY abnimmt (60). In der vorliegenden Arbeit gibt die Beziehung von Auswurffraktion und systolischer Wandspannung einen Hinweis dafür, daß bei den SHR gegenüber den WKY die myokardiale Kontraktilität im Alter abnimmt. Die Beziehung von Auswurffraktion und systolischer Wandspannung erweist sich nämlich als sensitiv für Veränderungen der myokardialen Kontraktilität (94) (Abb. 16). Abbildung 17 zeigt, daß unter positiv inotroper Stimulation mit Noradrenalin die Beziehung nach rechts verschoben wird. Durch die gesteigerte Kontraktilität vermag der Ventrikel eine normale Auswurffraktion auch gegen ein erhöhtes afterload zu erbringen, bzw. bei gleichbleibender Nachlast die Auswurffraktion zu steigern. Ein negativ inotroper Eingriff verlagert die Beziehung entsprechend nach links zu niedrigeren Wandspannungs- und Auswurffraktionswerten (Abb. 17).

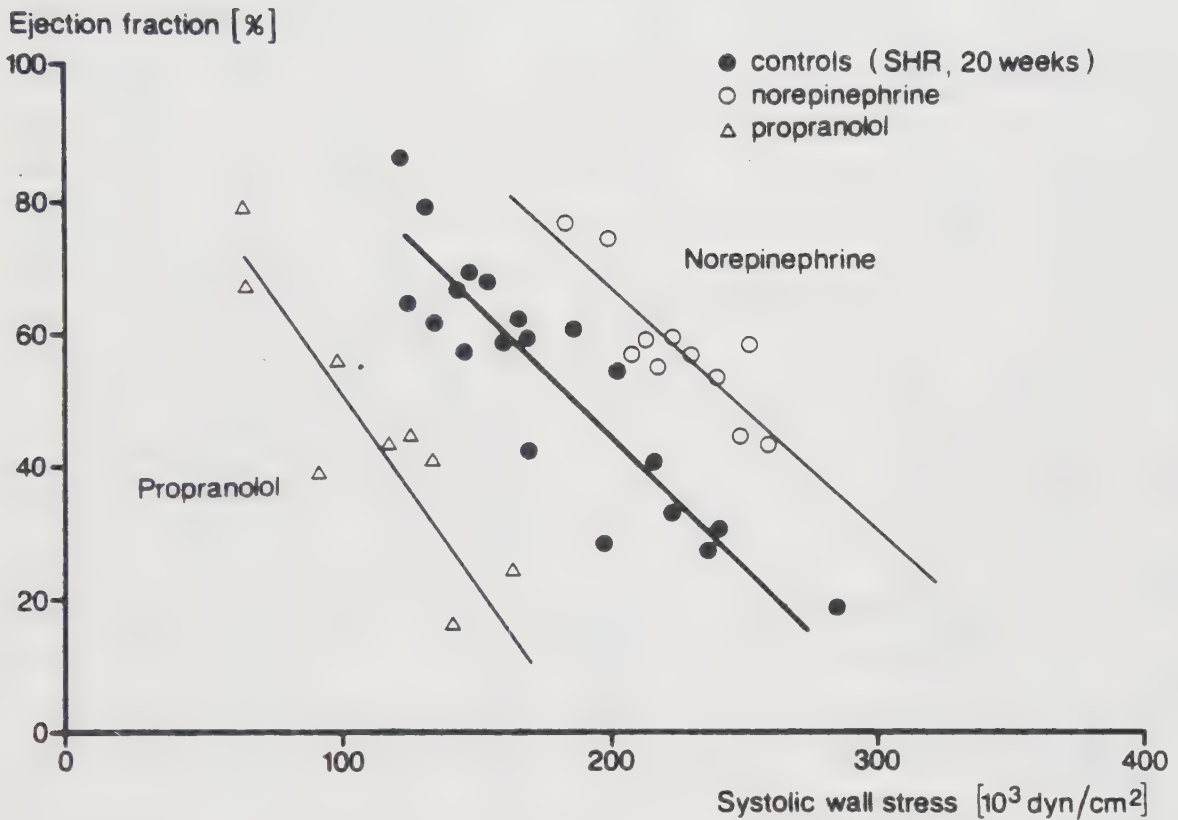


Abb. 16 Die Korrelation von Auswurfraction (ejection fraction) und systolischer Spitzenwandspannung (systolic wall stress) wird unter positiv inotroper Stimulation mit Noradrenalin (norepinephrine) nach rechts zu höheren Wandspannungen, bzw. zu höheren Auswurfractionen, unter negativ inotroper Stimulation (Propranolol) entsprechend nach links zu niedrigeren Wandspannungen, bzw. Auswurfractionen verschoben.

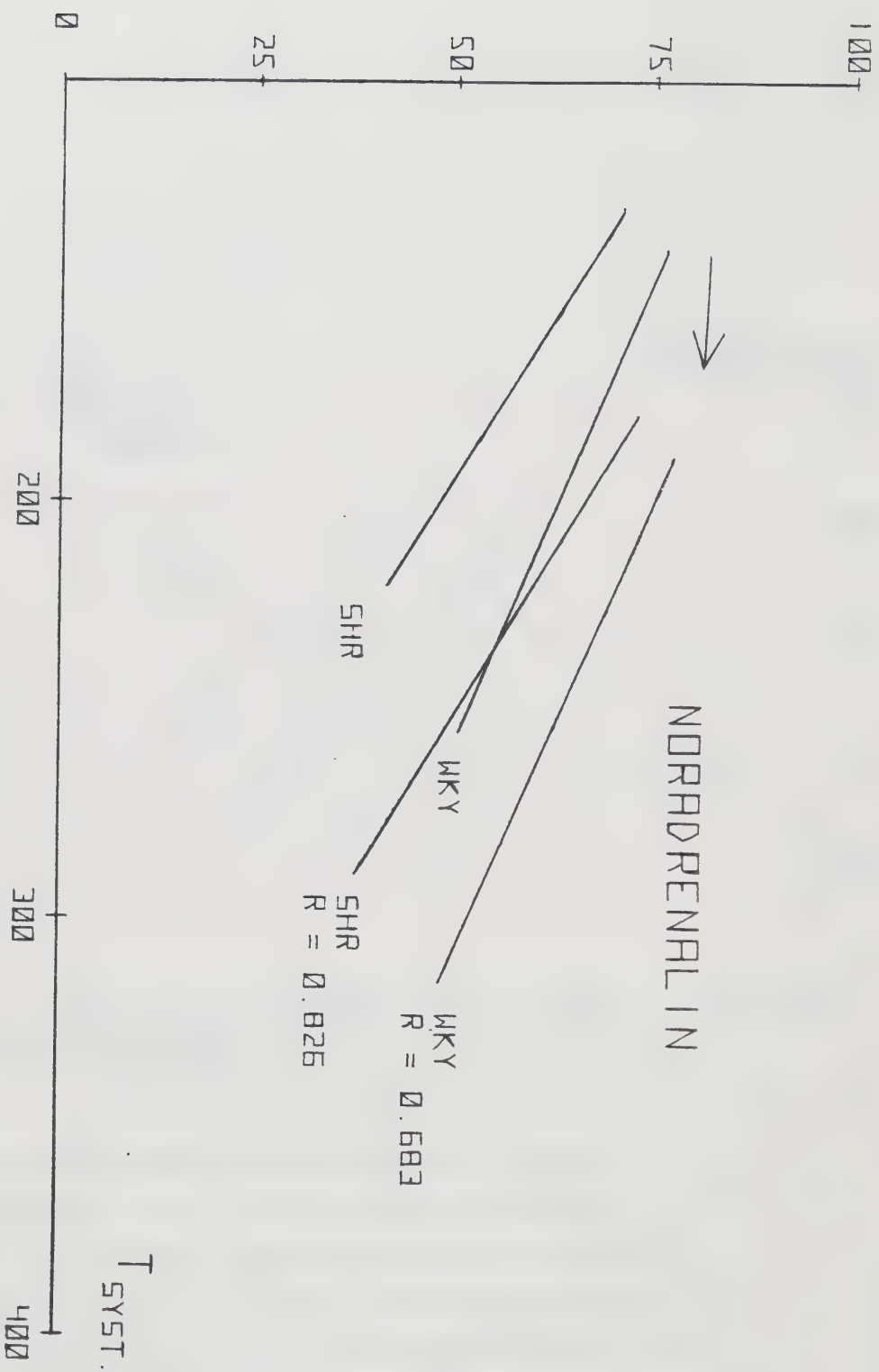


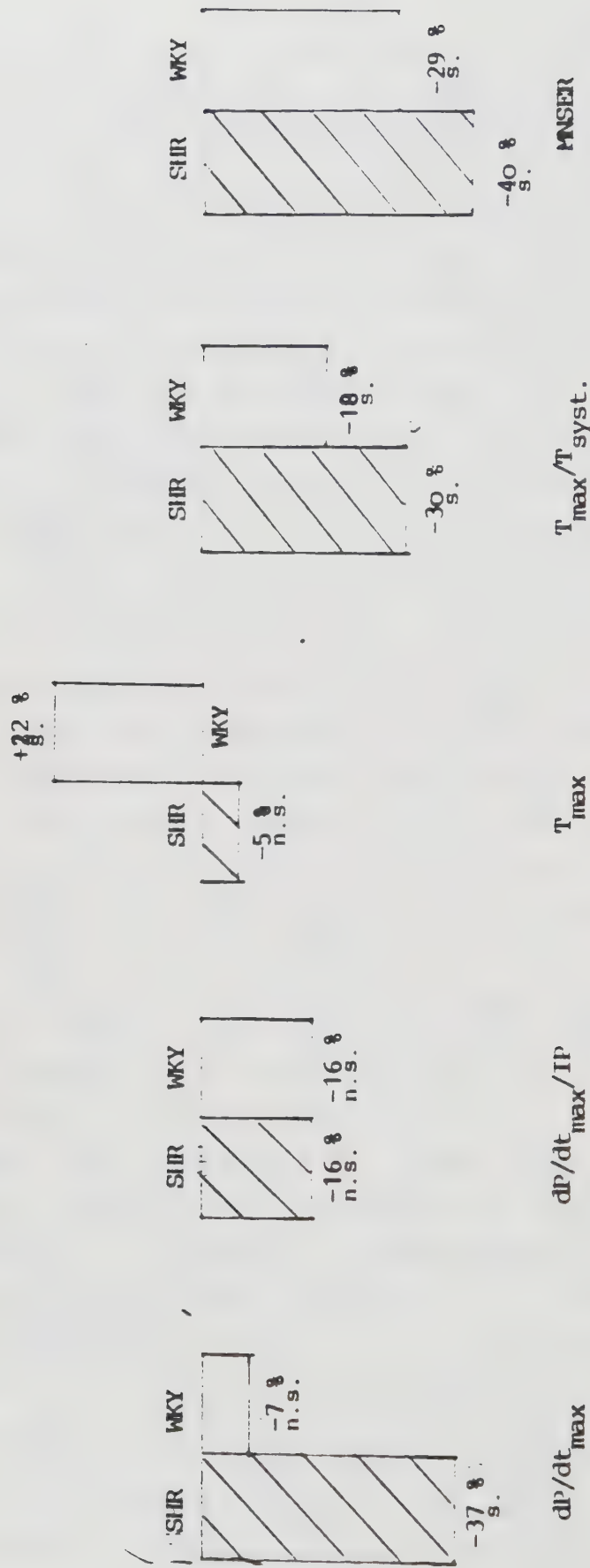
Abb. 17 Die Korrelation zwischen der Auswurffraktion (AF) und der systolischen Spitzenwandspannung ($T_{\text{syst.}}$) wird unter Noradrenalininfusion bei SHR und WKY zu höheren Wandspannungen, bzw. höheren Auswurffraktionen verschoben. Beachte, daß auch unter Noradrenalin die AF der SHR bei gleicher systolischer Wandspannung stärker eingeschränkt ist als die der WKY.

Demgegenüber scheint die Beziehung von einer akuten Erhöhung der Nachlast weitgehend unverändert zu bleiben (59). Daß also mit zunehmender Dilatation die SHR bei gleicher Nachlast eine niedrigere Auswurfraction haben, weist auf eine verminderte myokardiale Kontraktilität der SHR gegenüber den WKY hin. Die geschwindigkeitbezogenen Kontraktilitätsparameter sprechen jedoch nicht für eine wesentliche Veränderung der myokardialen Kontraktilität bis zur 100. Woche bei SHR und WKY (Abb. 14). dp/dt_{max} nimmt bei SHR im beobachteten Zeitraum signifikant um 37% ab und bleibt bei WKY dagegen unverändert. dp/dt_{max} ist jedoch ein komplexer Parameter, der außer durch Veränderungen der Inotropie und der linksventrikulären Geometrie auch direkt von der Herzfrequenz beeinflusst wird. Da bei den SHR, anders als bei den WKY, von der 20. bis zur 100. Woche auch die Herzfrequenz signifikant abnimmt, könnte der unterschiedliche Altersverlauf von dp/dt_{max} bei SHR und WKY auch auf der veränderten Herzfrequenz im Alter beruhen. $dp/dt_{max}/IP$ verändert sich weder bei SHR noch bei WKY signifikant mit dem Alter. T_{max} , die maximale isovolumetrische Wandspannung, nimmt dagegen bei SHR und WKY einen unterschiedlichen Altersverlauf (Abb. 18). Während T_{max} bei den SHR bereits in der 20. Woche gegenüber gleichaltrigen WKY signifikant erhöht ist und bis zur 100. Woche konstant bleibt, nimmt T_{max} bei den WKY im Alter signifikant zu und erreicht in der 100. Woche einen den SHR vergleichbaren Wert. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Versuche am isolierten Papillarmuskel von WKY und SHR. Der T_{max} entsprechende Parameter P_0 war nämlich bei den SHR in der 20. Lebenswoche signifikant höher als bei gleichaltrigen WKY (11, 54). Mit zunehmendem Alter wurde dieser Unterschied geringer und war in der 80. Woche nicht mehr nachweisbar. Möglicherweise haben P_0 und T_{max} ein morphologisches Substrat in der Menge des kontraktilen Proteins pro Myokardeinheit. Hinweise hierfür geben morphometrische und biochemische Untersuchungen am Myokard von SHR und WKY. Das prozentuale Myofibrillenvolumen bei den 20 Wochen alten SHR ist signifikant größer als das alters-

Abb. 18

Myokardiale Kontraktilitätsparameter :

Veränderungen von der 20.Wo. bis zur 100.Wo. bei SHR und WKY



dp/dt_{max} = maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel; IP = isovolumetrischer Druck im linken Ventrikel zum Zeitpunkt von dp/dt_{max} ; T_{max} = maximale systolische Wandspannung unter vollständiger Aortenokklusion; $T_{syst.}$ = systolische Spitzenwandspannung unter Ausgangsbedingungen; MNSER = auf die Auswurfzeit bezogene Auswurf-fraktion

n.s. nicht signifikant
s. bei p 0,05

gleicher WKY (41). Die myokardiale Myosinkonzentration scheint bei den 20 Wochen alten SHR gegenüber der altersgleicher WKY ebenfalls erhöht zu sein (54). Bei den WKY steigt jedoch mit zunehmendem Alter die Myosinkonzentration an, während sie bei den SHR konstant bleibt. Im Alter von 80 Wochen unterscheiden sich SHR und WKY bezüglich der myokardialen Myosinkonzentration nicht mehr signifikant.

$T_{\max}$ korreliert zwar nicht direkt mit der auxotonen Funktion des linken Ventrikels, dennoch ist es ein wichtiger Parameter für die Beurteilung der linksventrikulären Funktion bei SHR und WKY. Der Quotient $T_{\max}/T_{\text{syst.}}$, die Wandspannungsreserve, ist ein Maß für die myokardiale Kontraktilitätsreserve und korreliert eng mit der linksventrikulären Funktionsreserve (Abb. 14). Ebenso wie die Pumpreserve nimmt auch die Wandspannungsreserve bei den SHR von der 20. bis zur 100. Woche stärker ab als bei den WKY (Abb. 19). Wie bereits gezeigt, führt eine Erhöhung der Nachlast, wie sie die linksventrikuläre Dilatation darstellt, zu einer Einschränkung der Wandspannungsreserve und konsekutiv zu einer Abnahme der linksventrikulären Pumpreserve. Da bei den WKY mit der Dilatation auch die Fähigkeit Wandspannung zu erzeugen im Alter zunimmt, wird der kontraktile Spielraum des belasteten linken Ventrikels erweitert. Dadurch kann die Funktionseinschränkung im Alter bei den WKY zumindest teilweise kompensiert werden. Bei den SHR ist $T_{\max}$, möglicherweise infolge der arteriellen Druckbelastung, schon früh erhöht, steigt jedoch im Alter nicht weiter an. Daher führt dieselbe dilatationsbedingte Nachlasterhöhung bei den SHR zu einer stärkeren Abnahme der Wandspannungsreserve als bei den WKY und damit der Pumpreserve des linken Ventrikels. Abb. 13, 19 und 20 verdeutlichen, daß bei den SHR auch die stärkere Einschränkung der Auswurf-fraktion, bzw. von MNSER mit steigender Nachlast darauf zurückgeführt werden kann, daß die Wandspannungsreserve stärker abnimmt als bei den WKY. Entsprechend der Einschränkung der Wandspannungsreserve nehmen Auswurf-fraktion, Pumpreserve und MNSER bei WKY und SHR kontinuierlich ab.

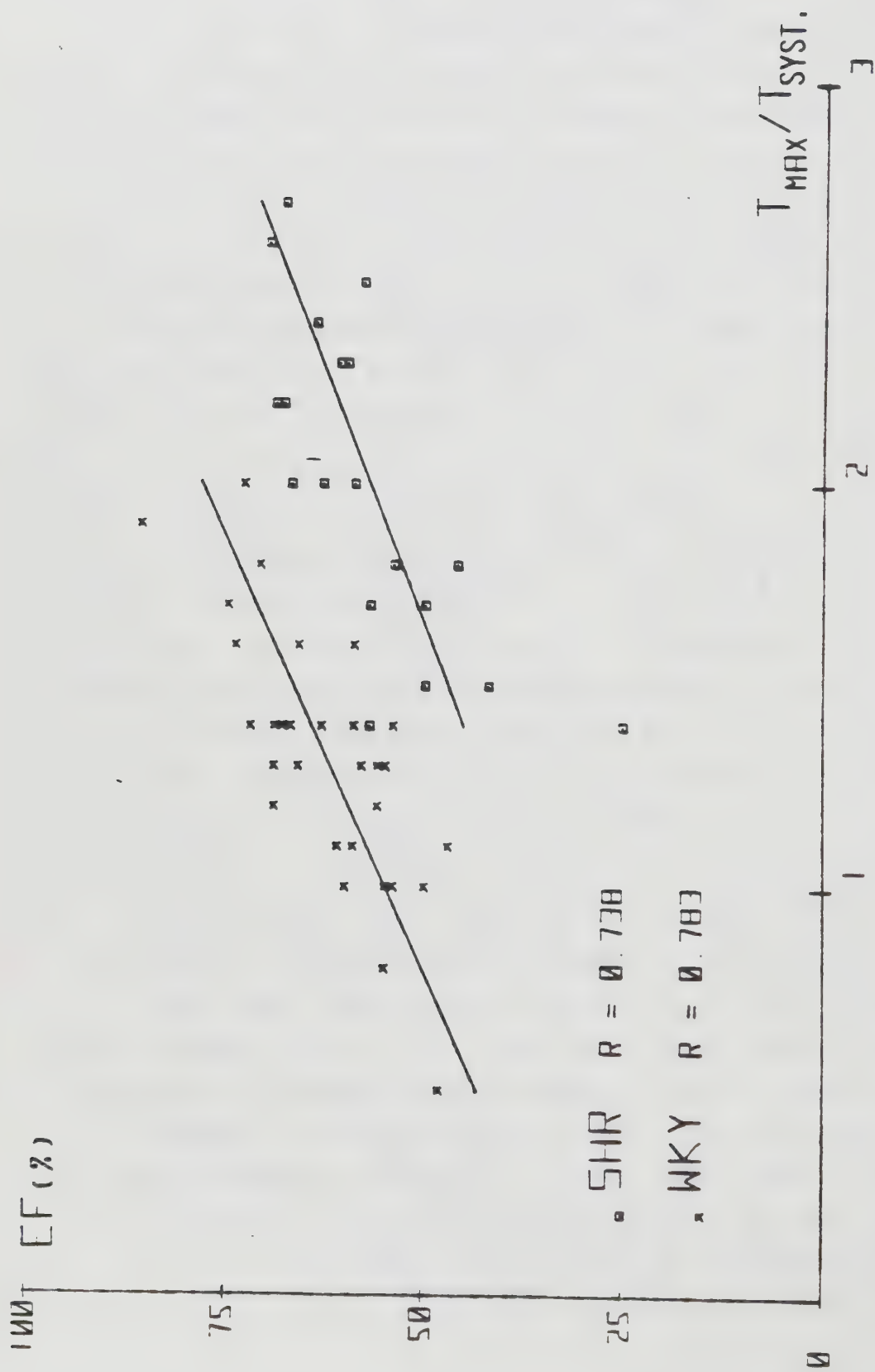


Abb. 19

Korrelation zwischen der Auswurfraction (AF) und der systolischen Wandspannungsreserve ($T_{max}/T_{syst.}$); $T_{syst.}$ = systolische Spitzenwandspannung ohne Belastung; T_{max} = maximale systolische Wandspannung unter vollständiger Aortenabklemmung

MNSER

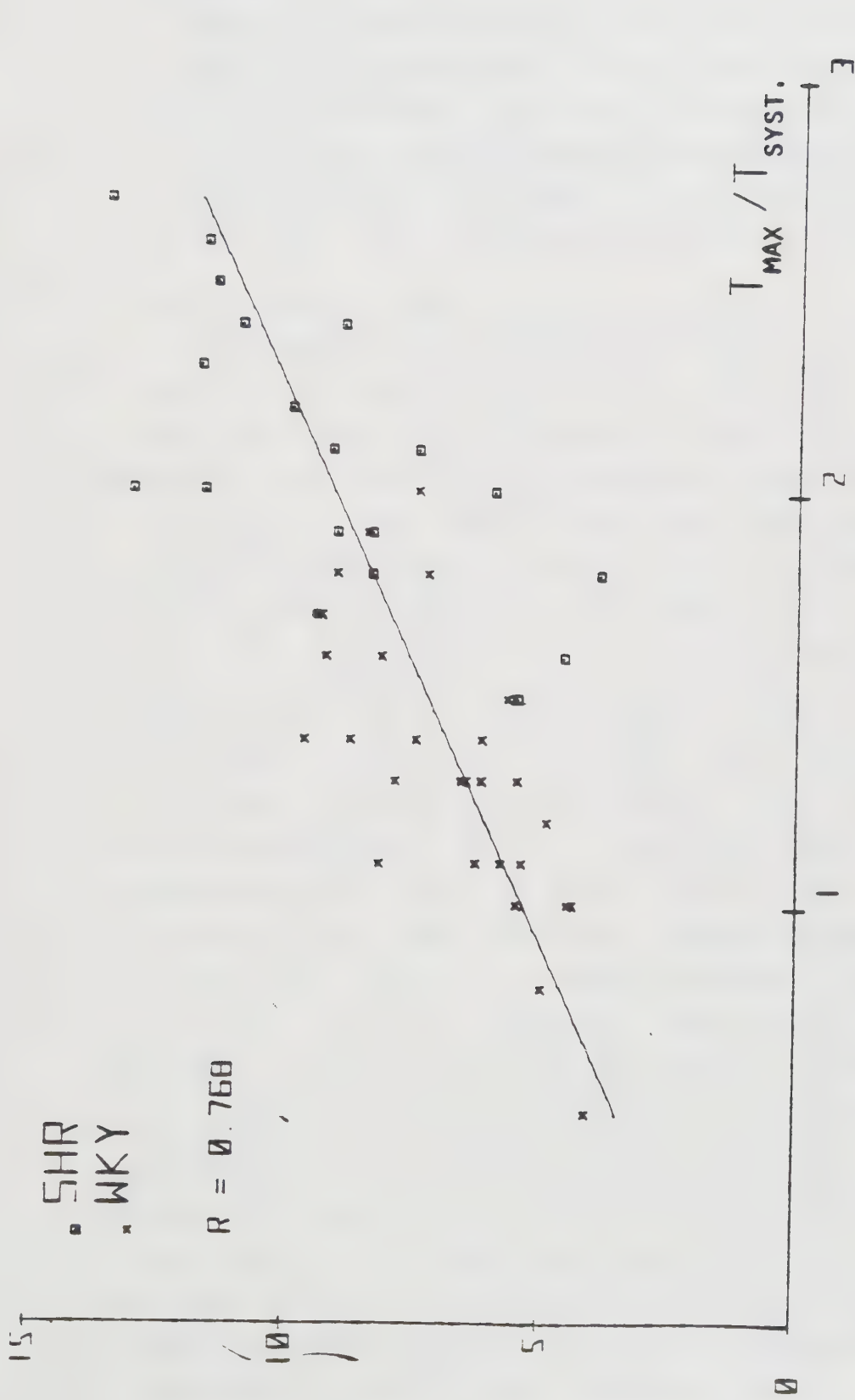


Abb. 20

Korrelation zwischen der auf die Auswurfzeit bezogenen Auswurffrac-tion (MNSER) und der systolischen Wandspannungsreserve ($T_{\text{max}}/T_{\text{syst.}}$) bei SHR und WKY. $T_{\text{syst.}}$ = systolische Spitzenwandspannung ohne Belastung; T_{max} = maximale systolische Wandspannung unter vollständiger Aortenabklemmung

Die Verschlechterung der linksventrikulären Funktion im Verlauf der linksventrikulären Dilatation scheint also bei den SHR nicht durch eine eigentliche Abnahme der myokardialen Kontraktilität verstärkt zu werden. Vielmehr scheint den SHR die Möglichkeit zu fehlen, über eine gesteigerte myokardiale Kontraktilität die dilatationsbedingte Nachlasterhöhung zu kompensieren. Dies drückt sich in einer gegenüber den WKY stärker eingeschränkten Wandspannungsreserve aus (Abb. 18).

Ein weiterer Unterschied zwischen SHR und WKY besteht im Altersverlauf der linksventrikulären Dehnbarkeit (Abb. 21). Während K_c bei den SHR von der 20. bis zur 100. Woche ansteigt, unterscheidet sich der Modul der linksventrikulären Compliance bei den WKY in den einzelnen Altersgruppen nicht signifikant. Abb. 22 und 23 zeigen, daß K_c bei den SHR mit der auxotonen Funktion korreliert. Mit Zunahme der linksventrikulären Steifigkeit nimmt die Auswurfraction und MNSER ab. Abb. 14 zeigt weiter, daß die systolische Pumpreserve des linken Ventrikels unter Volumenbelastung mit der diastolischen Fähigkeit des linken Ventrikels korreliert, das EDV zu erhöhen. Da unter Volumenbelastung das P_{LVED} bis zur maximalen Auswurfleistung in allen untersuchten Kollektiven von SHR und WKY etwa im gleichen Umfang ansteigt, deutet diese Beziehung daraufhin, daß eine Korrelation zwischen der Funktionsreserve des linken Ventrikels und der linksventrikulären Dehnbarkeit besteht. Abb. 25 zeigt, daß mit Zunahme der linksventrikulären Compliance pro Körpergewicht im enddiastolischen Druckbereich von 3-20 mmHg auch der maximale Herzindex von WKY und SHR unter Volumenbelastung ansteigt. Bezogen auf das Gewicht des linken Ventrikels weisen die 20 Wochen alten SHR eine normale, linksventrikuläre Dehnbarkeit auf, die jedoch bis zur 100. Woche um 50% zurückgeht. Abb. 26 zeigt, daß bei den SHR mit Abnahme der linksventrikulären Dehnbarkeit pro linksventrikulärem Gewicht auch die maximale

EF (%)

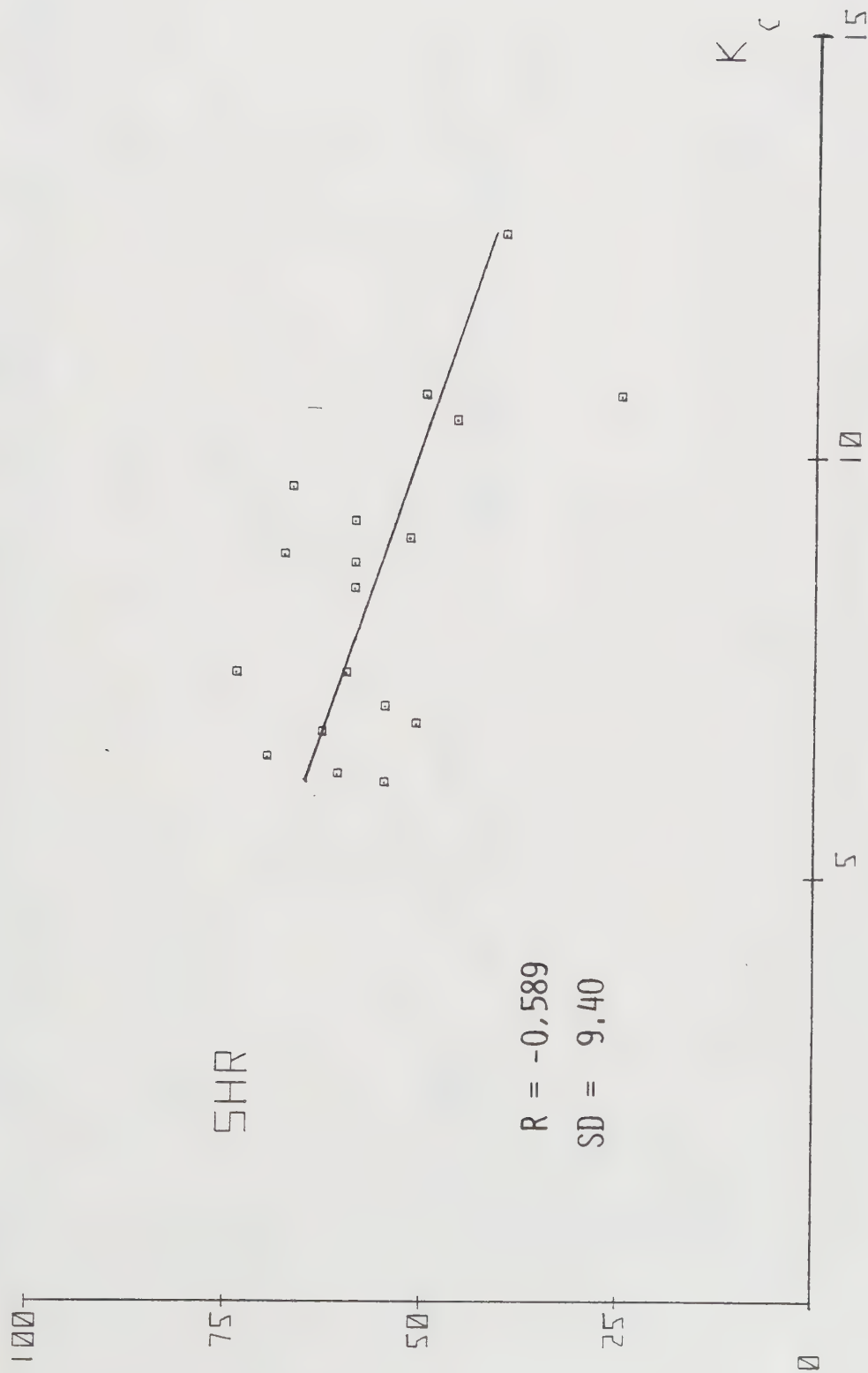
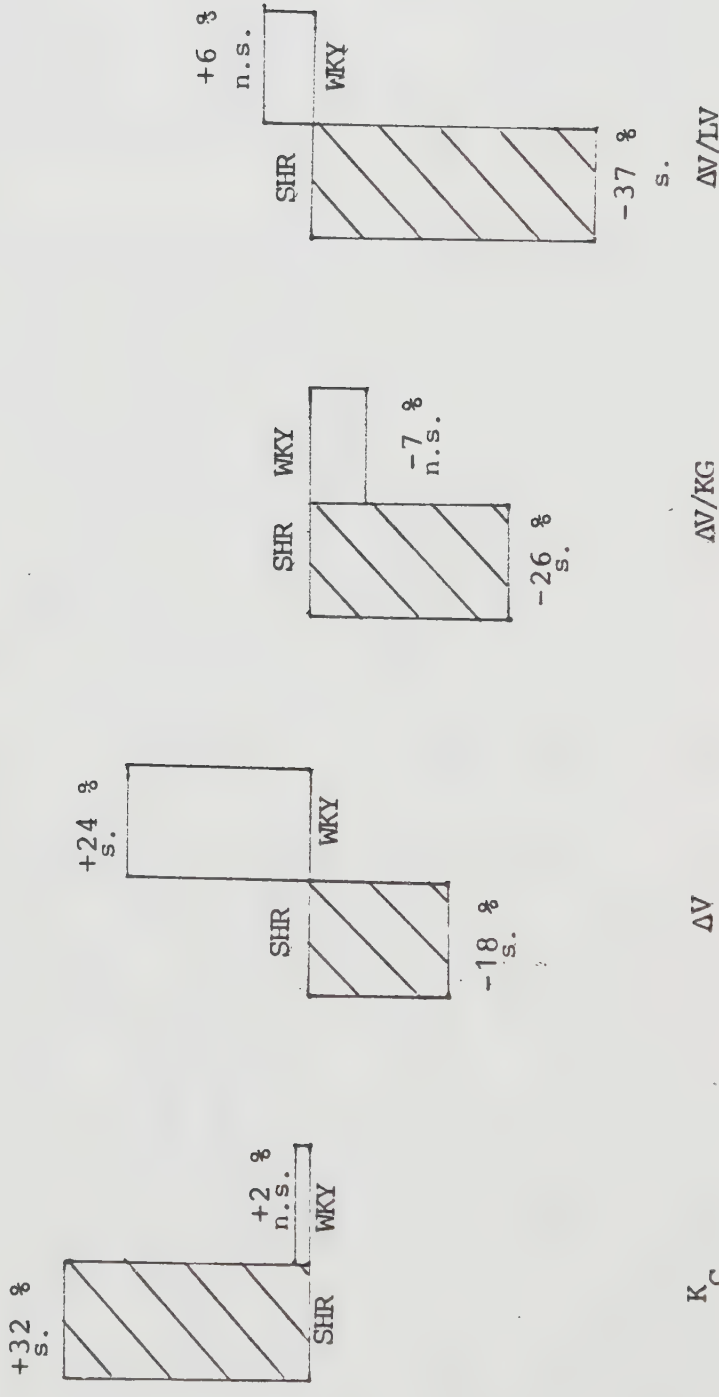


Abb.22 Korrelation zwischen der Auswurfraction (Af) und dem Modul der links-ventrikulären Steifigkeit (K_c) bei den SHR

Abb.21 Parameter der linksventrikulären Dehnbarkeit ;
Veränderungen von der 20.Wo. bis zur 100.Wo. bei SHR und WKY



K_C = Modul der linksventrikulären Compliance; ΔV = Fassungsvermögen des linken Ventrikels im Druckbereich von 3 bis 20 mmHg; KG = Körpergewicht; LV = Gewicht des linken Ventrikels

n.s. nicht signifikant
s. bei p 0,05

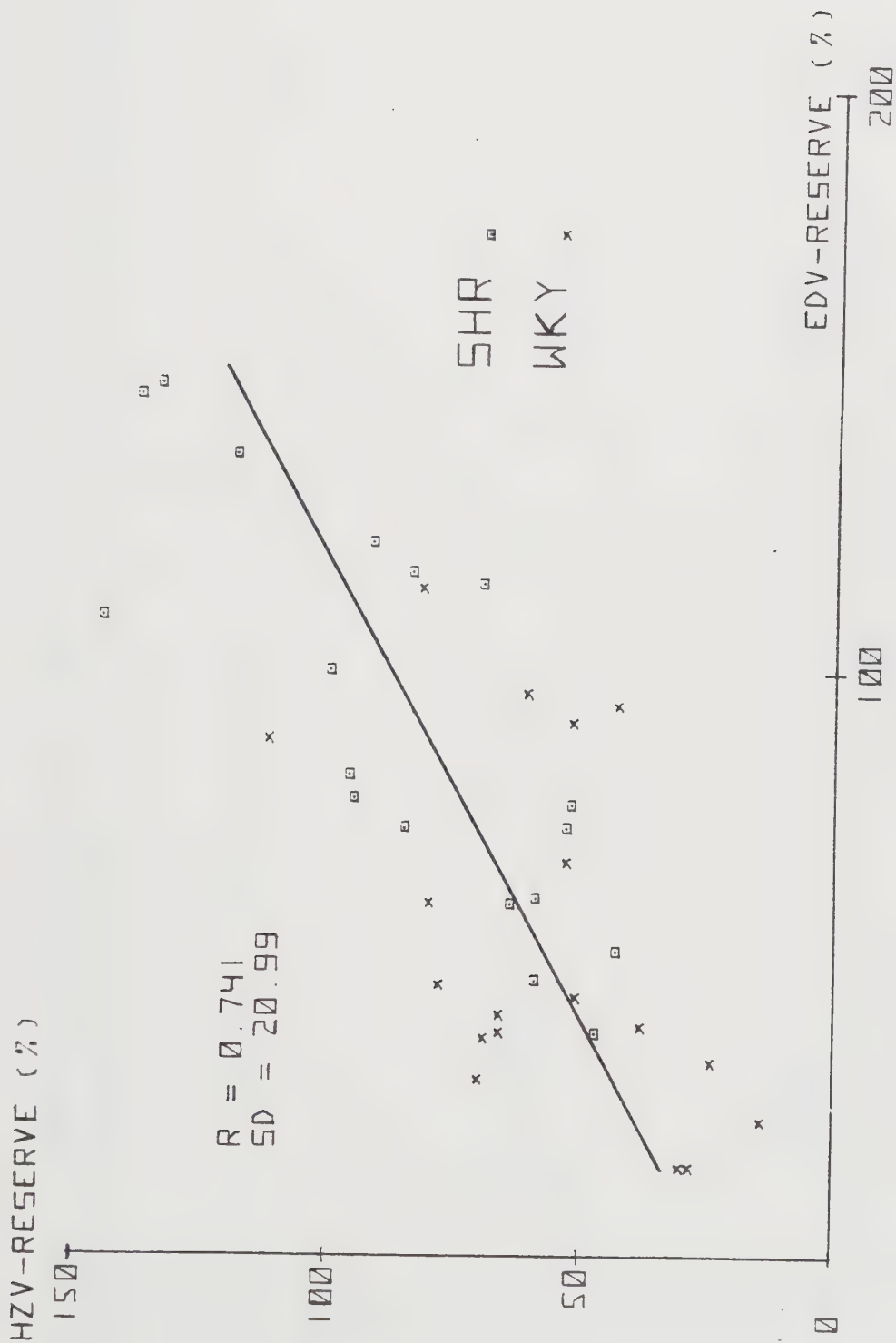


Abb. 24 Korrelation zwischen der prozentualen Steigerung des Herzzeitvolumens unter Volumenbelastung (HZV-Reserve) und der entsprechenden prozentualen Steigerung des enddiastolischen Volumens unter Volumenbelastung (EDV-Reserve) bei SHR und WKY

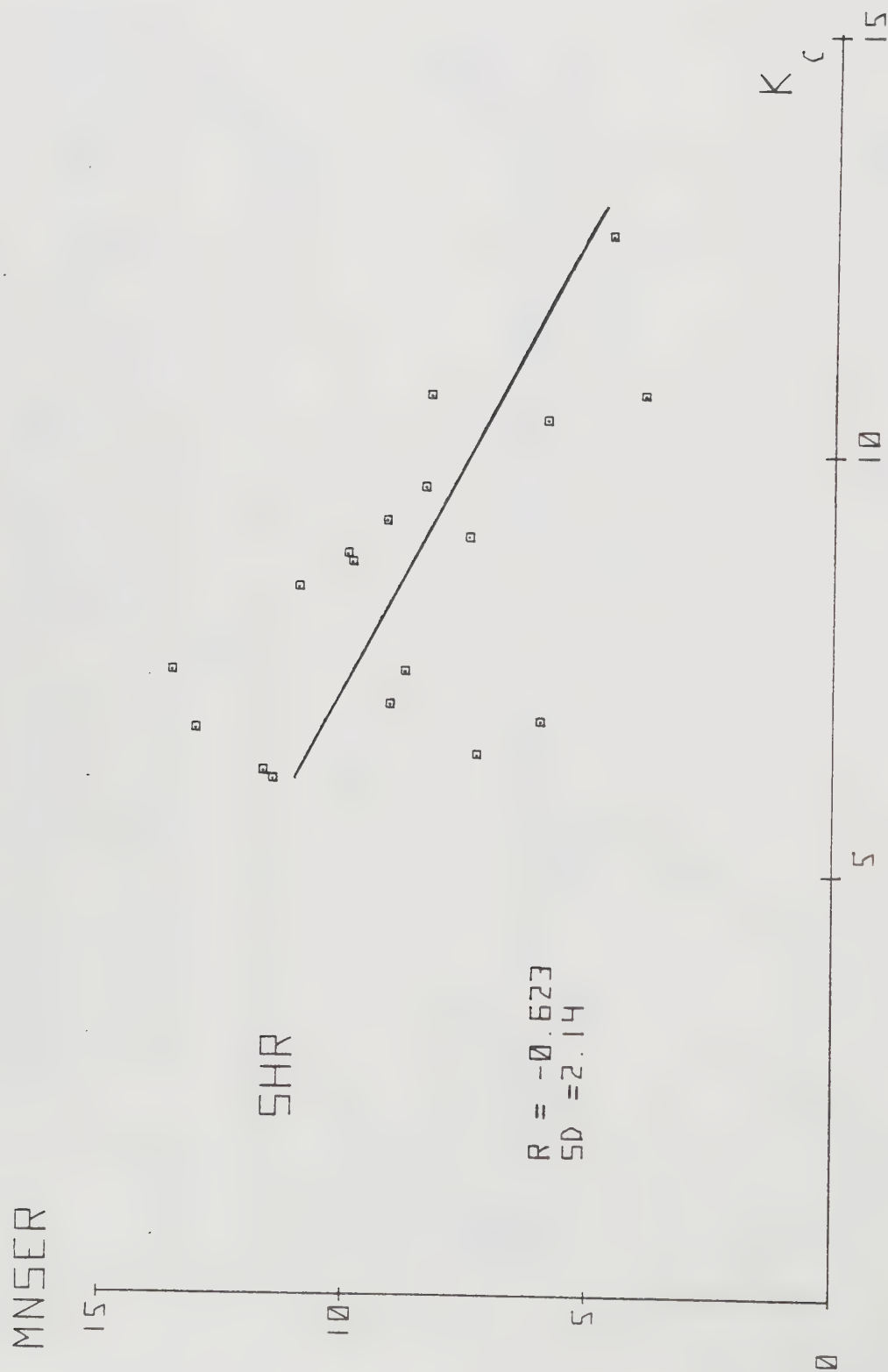


Abb. 23 Korrelation zwischen der auf die Auswurfzeit bezogenen Auswurfraction (MNSER) und dem Modul der linksventrikulären Steifigkeit (K_c) bei den SHR

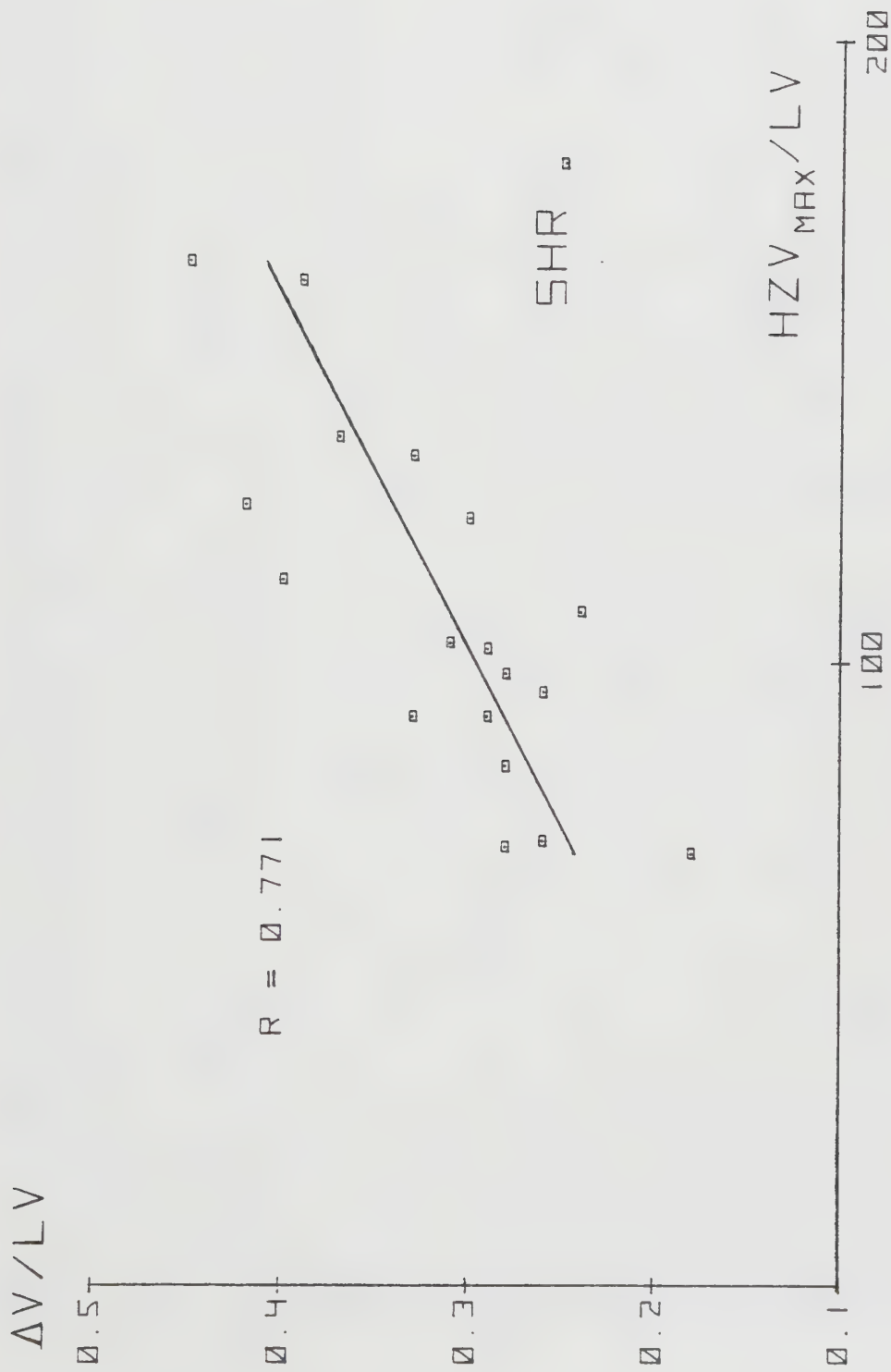


Abb.26 Korrelation zwischen dem Fassungsvermögen des linken Ventrikels im Druckbereich von 3 bis 20 mmHg bezogen auf das Gewicht des linken Ventrikels (V/LV) und dem maximalen Herzzeitvolumen bezogen auf das Gewicht des linken Ventrikels (HZV_{max}/LV) bei den SHR

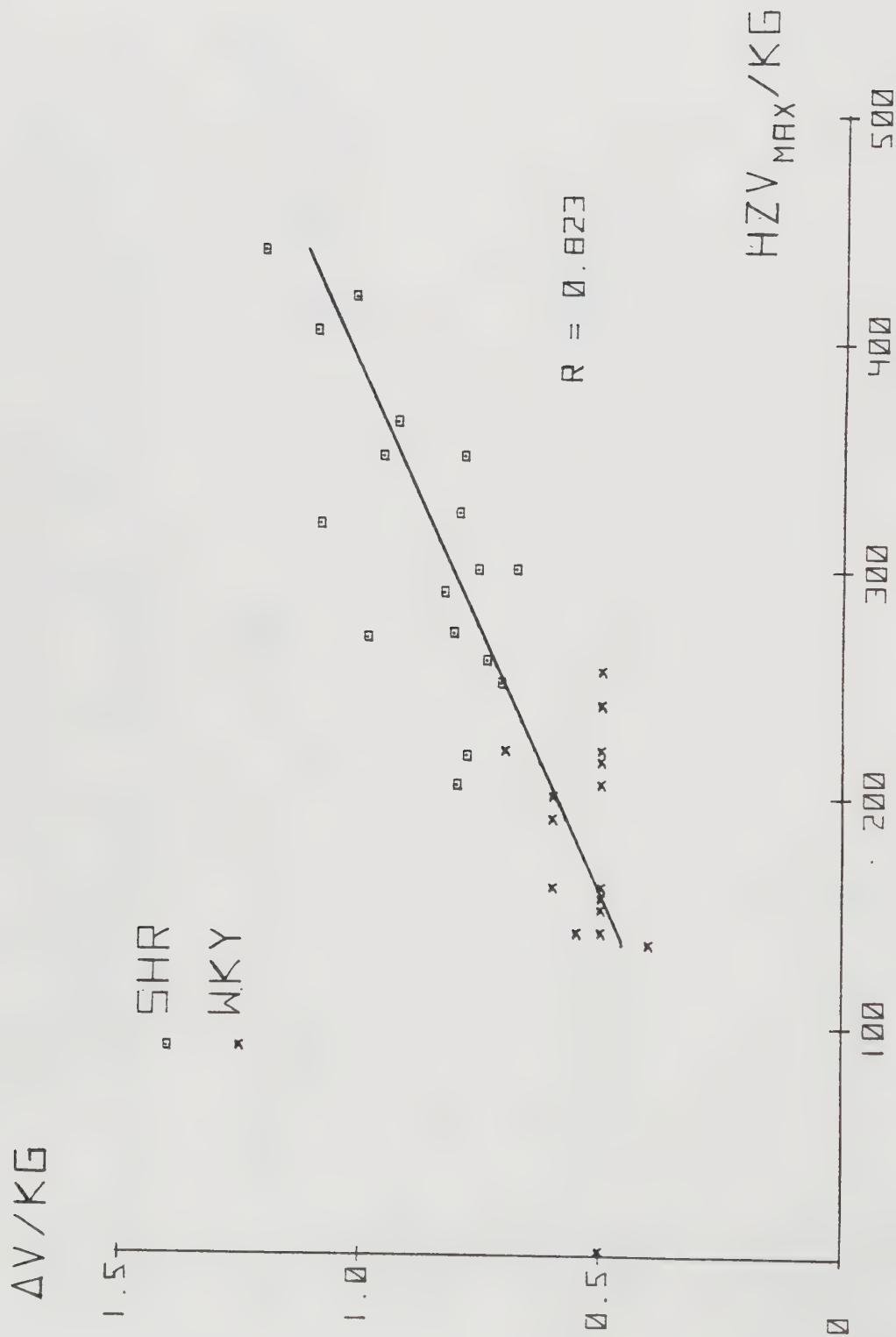


Abb.25 Korrelation zwischen dem Fassungsvermögen des linken Ventrikels im Druckbereich von 3 bis 20 mmHg bezogen auf das Körpergewicht (V/KG) und dem maximalen Herzzeitvolumen bezogen auf das Körpergewicht ($\text{HZV}_{\text{max}}/\text{KG}$) bei SHR und WKY

Pumpleistung pro linksventrikulärem Gewicht zurückgeht, während sich bei den untersuchten Altersgruppen der WKY weder Dehnbarkeit noch maximale Pumpleistung pro linksventrikulärem Gewicht ändert. Unter der arteriellen Druckbelastung nimmt also die linksventrikuläre Dehnbarkeit den den SHR stärker ab als bei den WKY.

Da die Compliance des linken Ventrikels außer von den passiv elastischen Dehnungseigenschaften des Myokards auch von der Geometrie des linken Ventrikels bestimmt wird, kann nicht ausgeschlossen werden, daß die Zunahme der linksventrikulären Steifigkeit bei den SHR auf die veränderte linksventrikuläre Geometrie zurückzuführen ist. Zumindest gemessen am Wanddicke-Innenradiusverhältnis, bzw. der M/V Relation sind jedoch die Veränderungen der linksventrikulären Geometrie mit zunehmendem Alter bei SHR und WKY gleichermaßen stark ausgeprägt (Abb. 15). Dies spricht dafür, daß die Zunahme der linksventrikulären Steifigkeit bei den SHR eher auf veränderte, myokardiale Dehnungseigenschaften zurückzuführen ist.

Bürger fand, daß auch der hypertrophierte linke Ventrikel der SHR solange eine normale myokardiale Steifigkeit aufweist, wie die arterielle Druckbelastung hämodynamisch kompensiert ist und die systolische Wandspannung nicht ansteigt (11). Mit abnehmender, linksventrikulärer Funktion wurde außerdem bei den SHR die Entwicklung einer Myokardfibrose beobachtet (71). Versuche am isolierten Papillarmuskel deuten ebenfalls daraufhin, daß bei den SHR und bei Goldblattratten mit Dauer der Druckbelastung die fibrotischen Veränderungen im Myokard parallel zur myokardialen Steifigkeit zunehmen (11, 101). Da es bei den WKY mit zunehmendem Lebensalter zu keiner wesentlichen Änderung der Myokardsteifigkeit zu kommen scheint (101), eine linksventrikuläre Dilatation jedoch nachweisbar ist, ist es wahrscheinlich, daß die fibrotischen Veränderungen im Myokard der SHR eher mit der arteriellen Druckbelastung als mit der linksventrikulären Dilatation einhergehen.

Das kollagene Stützgewebe des Myokards gewährleistet neben der mechanischen Koppelung der einzelnen Myokardfasern wahrscheinlich auch das reversible Aneinandervorbeigleiten der myokardialen Muskelzüge, das es dem linken Ventrikel erlaubt, sich raschen Volumenänderungen anzupassen (14). Ein im Sinne der Fibrose veränderter Aufbau des kollagenen Stützgewebes könnte das Aneinandervorbeigleiten der Myokardfasern behindern, die Steifigkeit des linken Ventrikels erhöhen und damit die linksventrikuläre Funktion belasten. Möglicherweise führen also druckinduzierte Veränderungen der kollagenen Proteine oder des kollagenen Netzwerkes bei den SHR zu einer Abnahme der linksventrikulären Funktion. Die Bedeutung der kollagenen Struktur und der verschiedenen kollagenen Proteine im linksventrikulären Myokard für die diastolische und systolische Funktion ist jedoch nicht vollständig geklärt (14). Es ist daher nicht auszuschließen, daß es sich bei der Myokardfibrose der SHR lediglich um eine begleitende, myokardiale Bindegewebsreaktion handelt, die in keinem kausalen Zusammenhang mit der linksventrikulären Funktionseinschränkung steht. Allerdings muß davon ausgegangen werden, daß es sich bei den fibrotischen Veränderungen im Myokard um irreversible Bindegewebsreaktionen handelt, die mit einer Verschlechterung der linksventrikulären Funktion einhergehen. Da sich die Myokardfibrose erst im Laufe der arteriellen Druckbelastung zu entwickeln scheint (101), besteht die therapeutische Konsequenz darin, möglichst frühzeitig einen erhöhten Blutdruck zu normalisieren.

5.4. Vergleich der Ergebnisse mit bekannten klinischen Daten

Übereinstimmend mit klinischen Daten war eine Beurteilung der linksventrikulären Funktion anhand des HZV in Ruhe auch bei den SHR und WKY nicht möglich. Wie bereits ausgeführt, liegt das in invasiven Untersuchungen gemessene Ruhe-HZV von kardial dekompensierten essentiellen Hypertonikern nur um 15% unter dem des normotonen, bzw. des kompensierten Kollektivs (93). Auch scheint das Alter keinen Einfluß auf das HZV in Ruhe zu haben (73). Eine geringe Abnahme des Ruhe-HZV im Alter wäre außerdem mit dem verminderten Ansprechen des

des Altersmyokards auf eine adrenerge Stimulation, wie sie die Herzkatheteruntersuchung darstellt, durchaus zu erklären (30). Die verminderte Ansprechbarkeit des Myokards im Alter auf adrenerge Substanzen scheint wahrscheinlich eine allgemeine degenerative, kardiale Veränderung darzustellen, da sie vielfach in klinischen und experimentellen Untersuchungen nachgewiesen wurde (107). Die verminderte inotrope Reaktion auf Sympathikomimetika dürfte auf eine Veränderung membrangebundener Rezeptoren in Art oder Zahl zurückzuführen sein, da membranunabhängige, positiv inotrope Stimulation (Kalzium, postextrasystolische Potenzierung) keine Altersabhängigkeit in ihrer Wirkung zeigt (107).

Eine sichere Beurteilung der linksventrikulären Funktion erlauben im allgemeinen erst kardiovaskuläre Stresstests (7, 8). In klinischen Untersuchungen werden meist Ergometrien durchgeführt. Bei experimentellen Studien hat sich die Messung des HZV nach rascher Volumenexpansion zur Quantifizierung der Linksherzfunktion als aussagefähig erwiesen (9, 68-72). Wie die enge Korrelation von maximalem HZV nach Volumenbelastung mit auxotonen Funktionsparametern, wie Auswurffraktion und MNSE, in der vorliegenden Arbeit zeigt, erlauben diese Parameter bereits in Ruhe eine Abschätzung der linksventrikulären Leistungsfähigkeit. In klinischen Untersuchungen (65, 93) erwiesen sich die genannten Parameter bei der Differenzierung zwischen kardial kompensierten und dekompenzierten Patienten außerdem als zuverlässiger als Kontraktilitätsindexe, die aus der isovolumetrischen Druckanstiegsphase der Systole errechnet wurden. Auch dies bestätigt die vorliegende Arbeit. Myokardiale Kontraktilitätsparameter ($dp/dt_{\max}$, $dp/dt_{\max}/IP$, $T_{\max}$) zeigten keinen signifikanten Unterschied in den Alterskollektiven von SHR und WKY und korrelierten nur lose mit dem maximalen HZV nach Volumenbelastung. Obwohl nicht ausgeschlossen werden kann, daß die angewandten Indexe die myokardiale Kontraktilität nicht vollständig zu erfassen vermögen (89), sprechen

sprechen die Ergebnisse jedoch eindeutig gegen eine verminderte myokardiale Kontraktilität als hauptsächliche Ursache der Linksherzinsuffizienz des druckbelasteten Herzens. Vielmehr scheint die Funktionsabnahme Folge einer erhöhten myokardialen Belastung zu sein. In Übereinstimmung mit klinischen Untersuchungen von Strauer (93) erweist sich auch bei den SHR die systolische Spitzenwandspannung als eine wesentliche Determinante der Funktion des druckbelasteten linken Ventrikels. Solange das enddiastolische Volumen nicht zunimmt und der linke Ventrikel nicht dilatiert, kann die arterielle Druckbelastung durch Myokardhypertrophie kompensiert werden. Durch Zunahme der Masse-Volumen Relation, bzw. des Wanddicke-Innenradiusverhältnisses steigt die systolische Wandspannung trotz erhöhtem intraventrikulären Druck nicht an und die linksventrikuläre Funktion bleibt erhalten. Erst wenn der linke Ventrikel zu dilatieren beginnt, steigt die systolische Wandspannung an, die myokardiale Belastung nimmt zu und die linksventrikuläre Funktion nimmt konsekutiv ab. Dagegen kann, wie Bürger und Strauer zeigten (10), die ventrikeldynamische Ausgangslage, sowie die myokardiale Kontraktilitätsreserve durch die Wandspannungsreserve, dem Quotienten aus maximal erreichbarer Wandspannung und dem Ausmaß der akuten myokardialen Belastung, charakterisiert werden. In der vorliegenden Studie wurde erstmals bestätigt, daß die linksventrikuläre Funktionsreserve vornehmlich von der Wandspannungsreserve bestimmt wird. $T_{\max}/T_{\text{syst.}}$ korreliert ausgezeichnet mit der linksventrikulären Pumpreserve $\text{HZV}_{\max}/\text{HZV}$. Die akute Nachlast, quantifiziert durch die systolische Wandspannung $T_{\text{syst.}}$, bestimmt in Abhängigkeit von der Fähigkeit des Myokards Wandspannung zu erzeugen, das Ausmaß der linksventrikulären Leistungsreserve. Wie der Vergleich der Korrelationen von AF, MNSER, bzw. $\text{HZV}_{\max}$ mit $T_{\text{syst.}}$ einerseits und $T_{\max}/T_{\text{syst.}}$ andererseits zeigt, wird die linksventrikuläre Funktion durch die Wandspannungsreserve genauer als durch die akute Nachlast alleine charakterisiert. Die Ergebnisse dieser Studie unterstützen damit die Überlegungen (93), nach denen bei kardialer Dekompensation des druckbelasteten linken Ventrikels eine additive Therapie

von positiv inotropen Substanzen und nachlastsenkenden Antihypertensiva indiziert ist. Die Wirkung beider Medikamentengruppen erhöht nämlich die Wandspannungsreserve, einmal durch Steigerung der kontraktilen Leistungsfähigkeit und zum anderen durch Senkung der akuten Nachlast.

Weiter konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, daß es auch im Alter zu einer signifikanten Abnahme der linksventrikulären Funktion kommt. Dies stimmt überein mit den wenigen invasiven, klinischen Daten an alternden, organisch gesunden Menschen (32). Unter Belastung steigt der Herzindex geringer an als bei jungen Personen, was ebenso bei den WKY auf einer deutlichen Abnahme der maximalen Herzfrequenz und einer geringen Abnahme des Schlagvolumens mit dem Alter beruht. Auch bei den normotonen WKY läßt sich die Leistungsreserve des linken Ventrikels durch die Abnahme der Wandspannungsreserve beschreiben. Wie bei den SHR beruht auch bei den WKY die Abnahme der Wandspannungsreserve im Alter nicht auf einer Einschränkung der maximalen kontraktilen Potenz des alternden Myokards, sondern vielmehr auf der erhöhten, akuten Nachlast. Dieser Anstieg der Nachlast im Alter ist auch bei den WKY die Folge einer linksventrikulären Dilatation. Damit stehen die Ergebnisse der vorliegenden Studie im Widerspruch zu echokardiographischen Daten am Menschen. Es konnte keine altersabhängige Zunahme des enddiastolischen Durchmessers, der systolischen Durchmesserverkürzung und der zirkumferentiellen Faserverkürzung in der M-mode Technik nachgewiesen werden (26, 29). Inwieweit mit dieser Methode die enddiastolische Geometrie und Funktion des gealterten linken Ventrikels erfaßt werden kann, ist aufgrund des Mangels an invasiven Daten nicht eindeutig zu klären. Die vorliegenden Ergebnisse stehen zumindest in Übereinstimmung mit Befunden anderer experimenteller Untersuchungen an normotonen, gealterten Ratten (48, 92), die eine geringe linksventrikuläre Dilatation mit konsekutiver Funktionsabnahme im Alter vermuten lassen.

Klinische Daten über die Dehnbarkeit des druckbelasteten linken Ventrikels sind kontrovers. Bei linksventrikulärer Hypertrophie infolge Aortenstenose (66, 35) oder IHSS (35) wurde über eine erhöhte Steifigkeit des linken Ventrikels berichtet. Jedoch konnte in einigen Fällen auch eine normale Steifigkeit registriert werden (67). Bei der essentiellen Hypertonie scheint die linksventrikuläre Dehnbarkeit trotz zum Teil massiver Hypertrophie solange normal zu bleiben, wie kardiale Zweiterkrankungen fehlen und der linke Ventrikel hämodynamisch nicht dekompensiert. Erst mit Zunahme des enddiastolischen Volumens nimmt die Compliance des linken Ventrikels ab (93). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen diese Befunde. Die Compliance der 20 Wochen alten SHR war sogar gegenüber der gleichaltriger WKY erhöht und nahm erst mit Zunahme des enddiastolischen Volumens ab. Somit werden klinische Befunde bestätigt, die besagen, daß die linksventrikuläre Hypertrophie per se keine Zunahme der linksventrikulären Steifigkeit impliziert. Die erhöhte Steifigkeit des linken Ventrikels war in Übereinstimmung mit klinischen Daten über essentielle Hypertoniker mit einer Abnahme der linksventrikulären Funktion korreliert. Einige experimentelle Befunde, die auch im Verlauf des Alterns eine Zunahme der linksventrikulären Steifigkeit (92,107) vermuten lassen, konnten durch die vorliegende Arbeit nicht bestätigt werden. Klinische Untersuchungen zu diesem Punkt stehen noch aus.

6. Abkürzungen

AF	Auswurffrac ^{tion}
d	enddiastolische, linksventrikuläre Wanddicke
$dp/dt_{\max}$	maximale isovolumetrische Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel
df/dt	Aortendurchflußgeschwindigkeit
EDV	enddiastolisches Volumen im linken Ventrikel
$EDV_{\max}$	linksventrikuläres, enddiastolisches Volumen der Herzaktion, bei der unter vollständiger Aortenokklusion die maximale isovolumetrische Spitzenwandspannung errechnet wurde
EDV_{vol}	linksventrikuläres, enddiastolisches Volumen bei Erreichen der maximalen linksventrikulären Auswurfleistung nach rascher Dextraninfusion
HF	Herzfrequenz
HZV	Herzzeitvolumen
$HZV_{\max}$	maximales Herzzeitvolumen nach rascher Dextraninfusion
IP	isovolumetrischer, linksventrikulärer Druck zum Zeitpunkt von $dp/dt_{\max}$
K_c	Modul der linksventrikulären Dehnbarkeit
KG	Körpergewicht
KHK	koronare Herzerkrankung
LV	Gewicht des linken Ventrikels
LVMM	linksventrikuläres Myokardvolumen
MNSER	auf die Auswurfzeit bezogene Auswurffrac ^{tion} (<u>mean normalized systolic ejection rate</u>)
NaCl	Natriumchlorid
P_{art}	arterieller Druck
P_{LVED}	linksventrikulärer, enddiastolischer Druck
$P_{\text{LVED max}}$	linksventrikulärer, enddiastolischer Druck der Herzaktion, bei der unter vollständiger Aortenokklusion die maximale Spitzenwandspannung errechnet wurde
$P_{\max}$	maximaler linksventrikulärer Spitzendruck unter vollständiger Aortenokklusion
$P_{\text{syst.}}$	maximaler, instantaner Druck im linken Ventrikel
r	enddiastolischer, linksventrikulärer Innenradius

RV	Gewicht des rechten Ventrikels
SHR	spontan hypertone Ratte (<u>s</u> pontaneously <u>h</u> ypertensive <u>r</u> at) ' "
SV	Schlagvolumen des linken Ventrikels
T	Wandspannung
T _{LVED}	linksventrikuläre, enddiastolische Wandspannung
T _{max}	maximale, systolische Wandspannung im linken Ventrikel unter vollständiger Aortenokklusion
T _{syst.}	maximale, instantane Wandspannung im linken Ventrikel
ΔV	Fassungsvermögen des linken Ventrikels im Druckbereich von 3-20 mmHg
V _{CE}	Verkürzungsgeschwindigkeit der kontraktilen Elemente des linksventrikulären Myokards
V _{CE max}	maximale, systolische Verkürzungsgeschwindigkeit der kontraktilen Elemente im linken Ventrikel
V _{max}	durch Extrapolation errechnete, maximale, d.h. lastfreie Verkürzungsgeschwindigkeit der kontraktilen Elemente im linken Ventrikel
WKY	<u>W</u> istar- <u>K</u> yoto <u>R</u> atte

7. Zusammenfassung

Um den Einfluß eines langdauernden, arteriellen Hypertonus von dem Einfluß des Alterns auf Geometrie, Funktion und myokardiale Kontraktilität des linken Ventrikels zu differenzieren, untersuchten wir Hämodynamik und passive Druck-Volumenbeziehung des linken Ventrikels bei 21 spontan hypertonen Ratten (SHR) und 27 normotonen Wistar-Kyoto Ratten (WKY) im Alter von 20, 60 und 100 Wochen.

Nach Thorakotomie wurde für die Druckmessungen der linke Ventrikel direkt mit einer Stahlkanüle punktiert und für die Messung der linksventrikulären Auswurfleistung ein elektromagnetischer Flußmesser auf die Aorta ascendens gesetzt. Hämodynamische Parameter wurden ohne Belastung, unter Noradrenalininfusion, nach vollständiger Aortenokklusion, unter Noradrenalininfusion und Aortenokklusion, sowie nach rascher Volumenbelastung gemessen. Für die Erstellung der passiven Druck-Volumenbeziehung wurde anschließend das Herz mit Adenosin stillgestellt und der linke Ventrikel vom Vorhof abgeschlossen. Nach völliger Entleerung des linken Ventrikels wurde das intraventrikuläre Volumen schrittweise erhöht und der korrespondierende Druck gemessen.

Die Ergebnisse zeigen, daß die linksventrikuläre Dilatation bei den SHR nicht unbedingt und ausschließlich Folge der langdauernden Druckbelastung sein muß. Das Altern scheint ebenfalls die Geometrie des linken Ventrikels zu beeinflussen, da auch bei den WKY mit zunehmendem Alter der linke Ventrikel dilatierte. Der arterielle Hypertonus scheint diesen Altersvorgang jedoch zu beschleunigen. Die Pumpfunktion des linken Ventrikels nimmt mit zunehmendem Alter der SHR und WKY ab. Dabei erweisen sich die Auswurffraktion und das MNSER (die auf die Auswurfzeit bezogene Auswurffraktion) schon in Ruhe als sensitivere Indexe der linksventrikulären Funktion als das Herzzeitvolumen. Erst unter Volumenbelastung ist anhand des Herzzeitvolumens eine Beurteilung der linksventrikulären Pumpfunktion möglich.

Eine eingeschränkte myokardiale Kontraktilität konnte als Ursache der linksventrikulären Funktionsabnahme durch die gemessenen Kontraktilitätsparameter weder bei SHR noch bei WKY wahrscheinlich gemacht werden. Vielmehr beruhte die Einschränkung der linksventrikulären Funktion bei beiden Rattenstämmen auf einer Erhöhung der ventrikulären Nachlast infolge der Dilatation des linken Ventrikels. Nach der Beziehung von LaPlace bedeutet die linksventrikuläre Dilatation mit Abnahme des Wanddicke-Innenradiusverhältnisses eine Erhöhung der Wandspannung, d.h. der Kraft, gegen die sich das Myokard während der Systole kontrahiert. Die arterielle Druckbelastung des linken Ventrikels führt zu keiner Erhöhung der systolischen Wandspannung bei hämodynamisch kompensierten SHR, da durch die Hypertrophie des Myokards die Wanddicke zunimmt und die druckinduzierte Belastung pro Myokardquerschnitt normalisiert wird. Erst wenn der linke Ventrikel zu dilatieren beginnt, steigt die Wandspannung an und die Funktion nimmt konsekutiv ab. Mit zunehmender systolischer Wandspannung ist die Auswurffraktion, das MNSE und das maximale Herzzeitvolumen nach Volumeninfusion erniedrigt.

Die arterielle Druckbelastung scheint auch die linksventrikuläre Funktionseinschränkung zu verstärken. Dies kann jedoch nicht auf einen stärkeren Anstieg der Nachlast bei den SHR infolge der linksventrikulären Dilatation zurückgeführt werden, da im Gegensatz zu den WKY bei den SHR die dilatationsbedingte Volumenbelastung zumindest teilweise durch Myokardhypertrophie kompensiert wird. Das Verhältnis von Wanddicke und Innenradius nimmt daher bei den SHR nicht stärker ab als bei den WKY und konsekutiv nimmt auch die systolische Wandspannung bei den SHR nicht mehr zu als bei den WKY im Verlauf der Dilatation.

Dagegen nimmt die Wandspannungsreserve, ein Maß für die Kontraktilitätsreserve des linken Ventrikels, bei den SHR deutlicher ab als bei den WKY. Die stärkere Abnahme der Wandspannungsreserve beruht bei den SHR nicht auf einer eingeschränkten myokardialen Kontraktilität, vielmehr nimmt bei den WKY im Alter die Fähigkeit, Wandspannung zu erzeugen zu. Es besteht eine enge Korrelation zwischen der Wandspannungsreserve und der Pumpreserve des linken Ventrikels.

Die arterielle Druckbelastung scheint außerdem die Dehnbarkeit des linken Ventrikels zu beeinflussen. Der Modul der linksventrikulären Compliance K_c nimmt bei den SHR im Altersverlauf signifikant zu, während er bei den WKY nahezu unverändert bleibt. Es besteht eine enge Korrelation zwischen dem Fassungsvermögen des linken Ventrikels im Druckbereich von 3-20 mmHg und dem maximalen Pumpvermögen des linken Ventrikels unter Volumenbelastung.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stimmen mit klinischen Daten von Patienten mit essentieller Hypertonie in mehreren Punkten überein: 1) Erst mit der Dilatation des linken Ventrikels und dem Anstieg der myokardialen Nachlast nimmt die Funktion des druckbelasteten linken Ventrikels ab. 2) Die Funktion des druckbelasteten linken Ventrikels kann schon in Ruhe anhand der auxotonen Funktionsparameter genauer beurteilt werden als mit den isovolumetrischen myokardialen Kontraktilitätsparametern. 3) Die Steifigkeit des druckbelasteten linken Ventrikels steigt erst mit der linksventrikulären Dilatation an. 4) Die vorliegende Arbeit konnte theoretische Überlegungen erstmals experimentell bestätigen, die besagen, daß die Wandspannungsreserve eine wesentliche Determinante der linksventrikulären Funktionsreserve darstellt.

Weiterhin machen die Experimente deutlich, daß bei der Beurteilung der Auswirkungen chronischer, arterieller Druckbelastung auf Funktion und Geometrie des linken Ventrikels das Alter berücksichtigt werden muß. Im Gegensatz zu den wenigen klinischen Daten über Altersveränderungen am Herzen geht die Abnahme der linksventrikulären Funktion bei den WKY im Alter mit einer linksventrikulären Dilatation einher. Auch konnte die früher beobachtete Zunahme der linksventrikulären Steifigkeit im Alter mit den vorliegenden Experimenten nicht bestätigt werden.

8. Literaturangaben

- 1) AVERILL, D.B.; FERRARIO, C.M.; TARAZI, R.C.; SEN, S.;
BAMBUS, R.;
Cardiac performance in rats with renal hypertension
Circ. Res. 38:280 1976
- 2) BADEER, H.S.;
Contractile tension in the myocardium
Am. Heart J. 66:432 1963
- 3) BING, O.H.L.; MATSUSHITA, S.; FANBURG, B.Z.; LEVINE, H.J.;
Mechanical properties of rat cardiac muscle during
experimental hypertrophy
Circ. Res. 28, 234 1971
- 4) BING, R.J.;
The coronary circulation in health and disease as studied
by sinus catheterisation
Bull N.Y. Acad. Med. 27:407 1951
- 5) BISHOP, V.S.; STONE, H.C.; GYTON, A.C.;
Cardiac function curves in conscious dogs
Am. J. Physiol. 207:677-682 1964
- 6) BISHOP, V.S.; STONE, H.C.;
Quantitative description of ventricular output curves
in conscious dogs
Circ. Res. 20(6):581-586 1967
- 7) BRAUNWALD, E.;
On the difference between the heart's output and it's
contractile state
Circulation 43:171 1971

- 8) BRUCE, R.A.;
Exercise testing for evaluation of ventricular function
In: Current Concepts in Cardiology
from: New Englang J. Medicine 1975-1978, 24-36
- 9) BÜRGER, S.; STRAUER, B.E.;
Left ventricular funktion, left ventricular geometry and
wall stress
In: STRAUER, B.E. (ed)
The heart in hypertension
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 13-36 1981
- 10) BÜRGER, S.; STRAUER, B.E.;
Ventrikelfunktion und Kontraktilitätsreserve bei der
spontanen Hypertonie der Ratte
Verb. dtsh. Ges. Kreisl.-Forsch., 43:259 1977
- 11) BÜRGER, S.; STRAUER, B.E.;
Contractility of the isolated left ventricular myocardium
and left ventricular stiffness
In: STRAUER, B.E. (ed)
The heart in hypertension
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 37-52 1981
- 12) BURTON, A.C.;
The Importance of the shape and size of the heart
Am. Heart. J.
- 13) BURNS, J.W.; COVELL, J.W.; MYERS, R.; ROSS, J. jr.;
Comparison of directly measured left ventricular wall
stress and stress calculated from geometric reference
figures
Circ. Res. 28:611-621 1971
- 14) CAULFIELD, J.B., BORG, T.;
The collagen network of the heart
Laboratory Invest., 40,3:364-372 1979

- 15) COHN, J.N.;
Blood pressure and cardiac performance
Am. J. Med., 55:351-361 1973
- 16) COVELL, J.W.; ROSS, J. jr.;
Nature and significance of alterations in myocardial compliance
Am. J. Cardiol., 32, 449-455 1973
- 17) CUTILETTA, A.F.; BENJAMIN, M.; OPARIL, S.;
Myocardial hypertrophy and ventricular performance in the
absence of hypertension in SHR
J. Mol. Cell. Cardiol., 10:689 1978
- 18) DE LANO, F.A.; ZWEIFACH, B.W.;
Anaesthesia and microvascular dynamics in spontaneously
hypertensive rats
Am. J. Physiol., 241: H821 - H828 1981
- 19) FOLKOW, B.; HALLBÄCK, M; LUNDGREN, Y.; SIVERTON, R.,
WEISS, L.;
Importance of adaptive changes in vascular design for
establishment of primary hypertension, studied in man and
SHR
Circ. Res., 32, 33 Suppl. I 2-16 1972
- 20) FOLKOW, B.;
Physiological aspects of primary hypertension
Physiol. Rev., 62:2, 347-504 1981
- 21) FRÖHLICH, E.; TARAZI, R.C.;
Is arterial pressure the sole factor responsible for
hypertensive cardiac hypertrophy?
Am. J. Cardiol., 44:959-963 1979
- 22) FRÖHLICH, E.; LAKATTA, E., SPURGEON, M.L., GERSTENBLITH, G.;
Studies of sarcoplasmic reticulum function and contraction
duration in young adult and aged rat myocardium
J. Mol. Cell. Cardiol., 10:427-438 1978

- 23) FUJIWARA, M.; KUCHII, M.; SHIBATU, S.;
Difference of cardiac reactivity between spontaneously
hypertensive and normotensive rats
Europ. J. Pharmacol., 19:1.11 1972
- 24) GAASCH, W.H.; QUINONES, M.A.; WAISSER, E.; THIEL, H.G.;
ALEXANDER, J.K.;
Diastolic compliance of the left ventricle in man
Am. J. Cardiol., 36:193 1975
- 25) GAASCH, W.H.;
Left ventricular internal radius to wall thickness ratio
Am. J. Cardiol., 43:1189-1194 1979
- 26) GARDIN, J.M.; HENRY, W.L.; SAVAGE, D.D.; EPSTEIN, S.E.;
Echocardiographic evaluation of an older population without
clinically apparent heart disease
Am. J. Cardiol., 39:277 1977
- 27) GARDNER, A.S.; BRAUNWALD, E.;
Influence of age on the mechanics of rat cardiac muscle
Circulation 61/62 Suppl. III 115 1970
- 28) GAULT, J.H.; ROSS, J.jr.; BRAUNWALD, E.;
Contractile state of the left ventricle in man
Circ. Res., 22:451 1968
- 29) GERSTENBLITH, G.; FREDRIKSEN, J.; YIN, F.C.;
Echocardiographic assessement of a normal adult aging
population
Circulation 56:272-278 1977
- 30) GERSTENBLITH, G.;
Noninvasive assessement of cardiac function in the elderly
In: WEISFELDT, M.L. (ed)
The aging heart
Raven Press, New York, 247 1980

- 31) GLANTZ, S.; PARMLEY, W.W.;
Factors which affect the diastolic pressure-volume curve
Circ. Res., 42 (2) 171-178 1978
- 32) GRANATH, A.; JANSSON, B.; STRANDELL, T.;
Circulation in healthy old men by right-heart catheterisation
at rest and during exercise in supine and sitting position
In: BRUNNER, D.; JOHL, E. (ed)
Medicine and Sport
University Park Press, Baltimore 48-79 1972
- 33) GROSSMAN, W.; BARRY, W.H.;
Diastolic pressure-volume relations in the diseased heart
Fed. Proc., 39:148-155 1980
- 34) GROSSMAN, W.; JOHNS, D.; McLAURIN, I.P.;
Wall stress and pattern of hypertrophy in the human left
ventricle
J. Clin. Invest., 56:56-64 1975
- 35) GROSSMAN, W.; McLAURIN, I.P.;
Diastolic properties of the left ventricle
Ann. Int. Med., 84:316-326 1976
- 36) HAMET, P.; KUNES, J.; FLETCHER, K.; CONTIN, M.; GENEST, J.;
Hypertrophy and hyperplasia of heart and kidney in newborns
SHR
In: RASCHER, CLOUGH, GANTEN
Hypertensive Mechanisms
Schattauer Verlag, Stuttgart, New York 161-164 1982
- 37) HAMRELL, B.B.; ALPERT, N.R.;
The mechanical characteristics of hypertrophied rabbit cardiac
muscle in the absence of congestive heart failure
Circ. Res., 40:20 1977

- 38) HELLER, L.K.;
Cardiac muscle mechanics from Doca- and aging SHR
Am. J. Physiol., 235 (1):H82-H86 1978
- 39) HESS, O.M.;
Diastolische Funktion des linken Ventrikels
Thieme-Verlag, Stuttgart, New York 1982
- 40) HUISMAN, R.; ELZINGA, G.; WESTERHOF, N.; SPIKEMA, S.;
Measurement of left ventricular wall stress
Cardiovasc. Res., 14:142-153 1980
- 41) IMAMURA, K.; TANIJIRI, H.; IKEDA, M.; TAKATSU, T.; KASHII, C.;
KAWAMURA, K.;
Further studies on cardiac hypertrophy in SHR
Jpn. Heart J., 17:349-351 1978
- 41a) JAMES, Th.;
Small arteries of the heart
Circulation, 56:2 1977
- 42) JAKOB, B.; EBRECHT, G.; KAMMEREIT, A.; MEDUGORAC, I.;
WENDT, K.; GALITELLI, M.F.;
Myocardial function in different models in cardiac hypertrophy
Bas. Res. Cardiol., 72:160 1977
- 43) JANICKI, J.S.; WEBER, K.T.;
Factors influencing the diastolic pressure-volume relation
of the cardiac ventricles
Fed. Proc., 39:133-140 1980
- 44) KANNEL, W.B.;
Role of blood pressure in cardiovascular morbidity and
mortality
Prog. Cardiovasc. Dis., 17:5 1974

- 45) KLEPZIG, M.; STRAUER, B.E.;
Coronary reserve in SHR: the effect of blood pressure,
hypertrophy and longterm vasodilator therapy
In: Cardiac Adaptation to hemodynamic overload, training
and stress
Dr. Steinkopff-Verlag 213-219 1983
- 46) LAKATTA, E.G.; GERSTENBLITH, G.; ANGELL, Ch.; SHOCK, N.W.;
WEISFELDT, M.;
Diminished inotropic response of aged myocardium to
catecholamines
Circ. Res., 36:262-269 1976
- 47) LAKATTA, E.G.; GERSTENBLITH, G.; ANGELL, Ch.; SHOCK, N.W.;
WEISFELDT, M.;
Prolonged contraction duration in aged myocardium
J. Clin. Invest., 55:61-68 1976
- 48) LEE, J.C.; KARPELES, L.M.; DOWING, S.E.;
Age-related changes of cardiac performance in male rats
Am. J. Physiol., 222 (2):432 1972
- 49) LIKOFF, M.J.; WEBER, K.T.; JANICKI, J.S.;
Maximal O₂-uptake to noninvasively grade the severity
of chronic cardiac failure
Circulation, 66:Suppl. II 22 1982
- 50) LIMAS, C., LIMAS, C.J.;
Reduced number of beta-adrenergic receptors in the
myocardium of SHR
Biochem. Biophysiol. Res. Commun., 83 (2):710 1968
- 51) LINZBACH, A.J.;
Heart failure from the point of view of quantitative
anatomy
Am. J. Cardiol., 5:370 1960

- 52) MASON, D.T.; BRAUNWALD, E.; COVELL, J.W.; SONNENBLICK, E.H.;
ROSS, J. jr.;
Assessement of cardiac contractility by relation between
the rate of pressure rise and ventricular pressure during
isovolumic systole
Circulation, 44:47-58 1971
- 53) MASON, D.T.;
Usefulness and limitation of the rate of intraventricular
pressure (dp/dt) in the evaluation of myocardial contractility
Am. J. Cardiol, 23:516-527 1969
- 54) MAYR, G.W.; BÜRGER, S.; STRAUER, B.E.;
Properties of myocardial myosin in left ventricular hypertrophy
in SHR
In: STRAUER, B.E.(ed)
The heart in hypertension
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 137-145 1981
- 55) McGIFF, M.; QUILLEY, C.P.;
The rat with spontaneous genetic hypertension is not a
suitable model of human essential hypertension
Circ. Res., 48:455-463 1981
- 56) McHALE, P.H.; GREENFIELD, J.C.jr.;
Evaluation of several geometric models for left ventricular
circumferential wall stress
Circ. Res., 33:303-312 1973
- 57) MIRSKY, I.; COHN, P.F.; MAN, M.F.; KREULEN, T.H.; SONNENBLICK, E.H.
Assessment of left ventricular stiffness in primary myocardial
disease and coronary artery disease
Circulation, 50: 128-136 1974
- 58) MORIATY, Th.F.;
The law of LaPlace
Circ. Res., 46:312-331 1980

- 59) MOTZ, W.; GÖLDEL, N.; STRAUER, B.E.; SCHERPE, A.;
Determinants of left ventricular ejection fraction
in the hypertrophied heart of the SHR
In.: RASCHER, CLOUGH, GANTEN
Hypertensive Mechanisms
Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 357-360 1982
- 60) MOTZ, W.; PLOEGER, M.; RINGSGWANDL, G.; GÖLDEL, N.;
GARTHOFF, B.; KAZDA, S.; STRAUER, B.E.;
Influence of nifedipine on ventricular function and
myocardial hypertrophie in SHR
J. Cardiovasc. Pharmacol., 5:55-61 1983
- 61) NEWMANN, W.H.; WEBB, J.G.;
Adaptation of left ventricle to chronic pressure overload:
Response to inotropic drugs;
Am. J. Physiol., 238:H137-H143 1980
- 62) NISHIYAMA, K.; NISHIYAMA, A.; FRÖHLICH, E.D.;
Regional blood flow in normotensive and spontaneously
hypertensive rats
Am. J. Physiol., 230 (3):691-698 1976
- 63) OKAMOTO, K.; AOKI, K.;
Development of a strain of spontaneously hypertensive
rat
Jpn. Circ. J., 27:282 1963
- 64) PALACIOUS, J.; JOHNSON, R.A.; NEVERELL, J.B.; POWELL, W.J.;
Left ventricular enddiastolic pressure-volume relationship
with experimental acute global ischemia
Circulation, 53:428-436 1976
- 65) PETERSON, K.L.; SKLOVEN, D.; LUDBROCK, Ph.; UTHER, J.B.;
ROSS, J.jr.;
Comparison of isovolumic and ejection phase indices of
myocardial performance in man
Circulation, 49:1088-1101 1974

- 66) PETERSON, K.L.; TSUJI, I.; JOHNSON, A.; DIDONNA, J.;
LEWINTER, M.;
Diastolic left ventricular pressure-volume and stress-
strain relation in patients with valvular aortic stenosis
and left ventricular hypertrophy
Circulation, 58:77-89 1978
- 67) PETERSON, K.L.; RICCI, D.; TSUJI, I.; SASSAYAMA, S.;
ROSS, J.jr.;
Evaluation of chamber stiffness and myocardial compliance
in pressure overload hypertrophy
Eur. J. Cardiol., 7 Suppl.: 195-211 1978
- 68) PFEFFER, M.; FRÖHLICH, E.D.;
Hemodynamics of SHR: I Effect of pressure elevation
Am. J. Physiol., 224 (5):1066-1071 1972
- 69) PFEFFER, M.; PFEFFER, J.; FRÖHLICH, E.D.;
Pumping ability of the hypertrophied left ventricle
of the SHR
Circ. Res., 38:423 1976
- 70) PFEFFER, J.; PFEFFER, M.; FRÖHLICH, E.D.;
Hemodynamics of SHR: Effect of isoproterenol in the SHR
Proc. Soc. Exp. Biolog. Med., 17:423 1975
- 71) PFEFFER, J.; PFEFFER, M.; FISCHBEIN, M.C.; FRÖHLICH, E.D.;
Cardiac function and morphology with aging in the SHR
Am. J. Physiol., 237 (4):H461-H468 1974
- 72) PFEFFER, J.; PFEFFER, M.; FLETCHER, P.; BRAUNWALD, E.;
Alterations of cardiac performance in rats with established
spontaneous hypertension
Am. J. Cardiol., 44:994 1979
- 73) PROPER, R.; WALL, F.;
Left ventricular stroke volume measurements not affected
by chronologic aging
Am. Heart J., 83:843-845 1972

- 74) RANKIN, J.S.; ARENTZIN, C.E.; ANDERSON, R.; McHALE, P.;
Viscoelastic properties of the diastolic left ventricular
function in the conscious dog
Circ. Res., 41:37 1977
- 75) RASCHER, W.; CLOUGH, D.; GANTEN, D.;
Hypertensive mechanisms
Schattauer Verlag, Stuttgart, New York 1982
- 76) ROSS, J.jr.; BRAUNWALD, E.;
The study of left ventricular function in man by increasing
resistance to ventricular ejection with angiotensin
Circulation, 29:739-749 1964
- 77) ROSS, J.jr.; SONNENBLICK, E.; TAYLOR, R.; SPOTNITZ, H.;
COVELL, J.;
Diastolic geometry and sarcomer length in the chronically
dilated canine left ventricle
Circ. Res., 28:49-61 1971
- 78) ROWE, G.G.; CASTILLO, C.A.; MAXWELL, G.M.; CRUNYSTEN, Ch.W.;
A hemodynamic study of hypertension including observation
in coronary blood flow
Ann. Intern. Med., 54:405 1961
- 79) SACHS, L.;
Angewandte Statistik
Springer Verlag, Stuttgart, Heidelberg, New York 1974
- 80) SANDLER, H.; DODGE, H.T.;
The use of single plane angiocardiograms for the calculation
of left ventricular volume in man
Am. Heart J., 75:325 1968
- 81) SANDLER, H.; DODGE, H.T.;
Left ventricular tension and stress in man
Circ. Res. 13:91 1963

- 82) SARAGOCA, M.; TARAZI, R.C.;
Impaired cardiac contractile response to isoprenalin
in the SHR
Hypertension 3:380-385 1981
- 83) SARNOFF, S.J.; BERLUNG, E.;
Ventricular function I: Starling's law of the heart
studied by simultaneous right and left ventricular
curves
Circulation, 9:706-718 1954
- 84) SEN, S.; TARAZI, R.C.; BUMBUS, F.M.;
Biochemical changes associated with development and
reversal of cardiac hypertrophy in SHR
Cardiovasc. Res., 10:254-269 1976
- 85) SHREINER, D.; WEISFELDT, M.L.; SHOCK, N.W.;
Effects of age, sex and breeding state on the rat heart
Am. J. Physiol., 217 (1):176-180 1969
- 86) SMITH, T.L.; HUTCHINS, Ph.M.;
Anesthetic effects on hemodynamics of SHR and WKY
Am. J. Physiol., 238:H539-544 1980
- 87) SOKOLOW, M.; McILROY, M.B.;
Clinical Cardiology
Lange Medical Publications, Los Altos, California 2nd 1979
- 88) SOKOLOW, M.; PERLOFF, D.;
The prognosis of essential hypertension treated conservatively
Circulation, 23:697 1961
- 89) SONNENBLICK, E.H.; STROBECK, J.E.;
Derived indices of ventricular and myocardial function
In: Current Concepts in Cardiology
from: New England J. Med. 1975-1978, 71-84

- 90) SONNENBLICK E.H.;
Series elastic and contractile elements in muscle length
Am. J. Physiol., 207(6):1330-1338 1964
- 91) SPANN, J.F.; BUCCINO, R.A.; SONNENBLICK, E.H.; BRAUNWALD, E.;
Contractile state of cardiac muscle obtained from cats
with experimentally produced ventricular hypertrophy
and heart failure
Circ. Res., 21:341 1967
- 92) SPURGEON, H.A.; THORNE, Ph.; YIN, F.; SHOCK, N.W.;
WEISFELDT, M.L.;
Increased dynamic stiffness of trabeculae carneae from
senescent rats
Am. J. Physiol., 232 (4):H373-H380 1971
- 93) STRAUER, B.E.;
Das Hochdruckherz
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 2. Aufl.
1983
- 94) STRAUER, B.E.; MOTZ, W.; BÜRGER, S.;
Myocardial and metabolic consequences of development
and regression of cardiac hypertrophy in chronic heart
disease
Perspectives Cardiovasc. Res., 7:653-671 1983
- 95) STRAUER, B.E.;
Dynamik, Coronardurchblutung und Sauerstoffverbrauch des
normalen und kranken Herzens
S. Karger Verlag, Basel, München, New York, Sidney 1975
- 96) STRAUER, B.E.;
Ventricular function and coronary hemodynamics in hypertensive
heart disease
Am. J. Cardiol., 44:999-1006 1979

- 97) STRAUER, B.E.; BEER, K.; HEITLINGER, K.; HÖFLING, B.;
Left ventricular systolic wall stress as a primary
determinant of myocardial oxygen consumption: comparative
studies in patients with normal left ventricular function,
with pressure and volume overload and with coronary
artery disease
Bas. Res. Cardiol., 72:306 1977
- 98) TANASE, H.; YAMORI, Y.; HANSEN, C.T.; LOVENBERG, W.;
Heart size in inbred strains of rats: genetic determinants
of the development of cardiovascular enlargement in rats
Hypertension, 4: 864-872 1982
- 99) TARAZI, R.C.; LEVY, M.N.;
Cardiac responses to increased afterload, state-of-the-art
Hypertension, 4:Suppl. II 8-19 1982
- 100) TEMPLETON, G.H.; PLATT, M.R.; WILLERSON, J.T.; WEISFELDT, M.L.;
Influence of aging on left ventricular hemodynamics and
stiffness in beagles
Circ. Res., 44:189-194 1979
- 101) THIEDEMANN, K.U.; HOLUBARSCH, Ch.; MEDUGORAC, I.; JAKOB, R.;
Connective tissue content and myocardial stiffness in pressure
overload hypertrophy
Bas. Res. Cardiol., 78:140-155 1983
- 102) TRIPPODO, N.C.; FRÖHLICH, E.D.;
Similarities of genetic (spontaneous) hypertension: man
and rat
Circ. Res., 48:303-319 1981
- 103) URSCHEL, C.W.; COVELL, J.W.; SONNENBLICK, E.H.; ROSS, J.jr.;
BRAUNWALD, E.;
Myocardial mechanics in aortic and mitral valvular regurgitation
J. Clin. Invest., 47:867-883 1968

- 104) URSCHER, C.W.; VOKONOS, P.S.; HENDERSON, H.A.; LIEDTKE, A.J.;
HORWITZ, L.D.; SONNENBLICK, E.D.;
Comparison of indices of contractility derived from isovolumic
force-velocity relation
Circulation, 42:Suppl. III 111-115 1970
- 105) VETERANS ADMINISTRATION COOPERATIVE STUDY GROUP ON ANTI-
HYPERTENSIVE AGENTS
Effect of treatment on morbidity in hypertension
JAMA, 213:1143 1970
- 106) WEBER, K.T.; HAWTHORNE, E.W.;
Descriptors and determinants of cardiac shape: an overview
Fed. Proc., 40(7):2005-2010 1981
- 107) WEISFELDT, M.L.;
Left ventricular function
In: WEISFELDT, M.L. (ed)
The aging heart
Raven Press, New York, 297 1980
- 108) WEISFELDT, M.L.;
The aging heart
Raven Press, New York, 1980
- 109) WEISS, L.; LUNDGREN, Y.;
Left ventricular hypertrophy and its reversibility in young
SHR
Cardiovasc. Res., 12:635-638 1978
- 110) WONG, J.K.; RAUTAHARJU, P.M.;
Stress distribution within the left ventricular wall approximated
as a thick ellipsoidal shell
Am. Heart J., 75:649 1968
- 111) WOODCOCK, E.A.; FUNDER, J.W.; JOHNSTEN, C.J.;
Decreased cardiac betaadrenergic receptors in Doca- and
renal hypertensive rats
Circ. Res., 45:560-565 1979

- 112) WOODS, R.H.;
A few applications of a physical theorem to membrane in
the human body in a state of tension
J. Anatom. and Physiol., 26:302 1898
- 113) YAMORI, J.;
Environmental influences on the development of hypertensive
vascular diseases in SHR and related models and their
relation to human disease
In: WORCEL et al. (ed)
New trends in arterial hypertension
Biochemical Press, Amsterdam, INSERM symposium, 17:305-320 1981
- 114) YAMORI, J.;
Neural and nonneural mechanisms in spontaneous hypertension
Clinic. Science and Moléc. Med., 51:431-434 1976
- 115) YAMORI, J.; MORI, C.; NISHIO, T.; OSHIMA, A.; HARIE, R.;
OKATAKA, M.; SOEDA, T.; SUIITO, M.; ABE, K.; NARA, J.;
NAKAO, Y.; KIHARA, M.;
Cardiac hypertrophy in early hypertension
Am. J. Cardiol., 44:964 1979
- 116) YATES, M.S.; HILEY, C.R.;
Distribution of cardiac output in different models of
hypertension in conscious rat
Pflüger's Arch. 379:219-222 1979

9. Schriftenverzeichnis

- 1) MOTZ, W.; GÖLDEL, N.;
The influence of betareceptor blockade and vasodilation
on myocardial hypertrophy of the spontaneous hypertensive
rat (SHR).
Naunyn Schmiedeberg's Archives of Pharmacology,
316, Suppl. R. 43 1981
- 2) MOTZ, W.; GÖLDEL, N.; BÜRGER, S.; STRAUER, B.E.;
Der Einfluß von Hydralazin und Metoprolol auf die Ventri-
kelfunktion und Hypertrophie des Hochdruckherzens.
Ztsch. f. Kardiologie 70, 281 1981
- 3) MOTZ, W.; GÖLDEL, N.; GARTHOFF, B.; KAZDA, S.; SCHULIG, S.;
STRAUER, B.E.;
Chronische Nifedipine-Wirkung auf Ventrikelfunktion und
Myokardhypertrophie.
Ztsch. f. Kardiologie 71, 219 1982
- 4) MOTZ, W.; GÖLDEL, N.; STRAUER, B.E.; SCHERPE, A.;
Determinants of left ventricular ejection fraction in
the hypertrophied heart of the spontaneously hypertensive
rat.
In: RASCHER, CLOUGH, GANTEN
Hypertensive Mechanisms
Schattauer Verlag Stuttgart-New York, 357 1982
- 5) MOTZ, W.; RINGSGWANDL, G.; GÖLDEL, N.; STRAUER, B.E.;
Hemodynamics and connective tissue content in
spontaneously hypertensive rat hearts under longterm
antihypertensive therapy.
In: RASCHER, CLOUGH, GANTEN
Hypertensive Mechanisms
Schattauer Verlag Stuttgart-New York, 715 1982

- 6) MOTZ, W.; PLOEGER, M.; RINGSGWANDL, G.; GÖLDEL, N.;
GARTHOFF, B.; KAZDA, S.; STRAUER, B.E.;
The influence of nifedipine on ventricular function
and myocardial hypertrophy in spontaneously hypertensive
rats.
J. Cardiovascular Pharmacol. 5: 55-61 1983

- 7) GÖLDEL, N.; MOTZ, W.; STRAUER, B.E.;
The influence of aging on left ventricular function and
geometry in spontaneously hypertensive and normotensive
rats.
In: RASCHER, CLOUGH, GANTEN
Hypertensive Mechanisms
Schattauer Verlag Stuttgart-New York, 353 1982

10. Lebenslauf

Ich, Nikolaus Heinrich Göldel, wurde am 18.3.1956 als einziges Kind von Dr. med. Ludwig Göldel und seiner Frau Dr. med. Ilselotte Göldel, geb. Pabst, in München geboren.

Von 1963 bis 1967 besuchte ich die Münchner Volksschule am Winthirplatz. Danach war ich Schüler des humanistischen Wittelsbacher Gymnasiums in München, wo ich 1975 das Abitur bestand.

An der Ludwig Maximilians-Universität studierte ich von 1975 bis 1982 Medizin. Seit dem 13.5.1982 bin ich approbierter Arzt.

Seit 1979 bin ich im Labor von Prof. Dr. med. B.E. Strauer, I. Med. Universitätsklinik Großhadern, wissenschaftlich tätig.

Vom 1.8.1982 bis zum 30.11.1983 leistete ich als anerkannter Wehrdienstverweigerer meinen zivilen Ersatzdienst an der I. Med. Universitätsklinik Großhadern.

